Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Hans Schliack

Der essentielle Tremor und seine Behandlung mit Propranolol

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Martin Sinn

aus Graslitz

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0033

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Hans Schliack

Der essentielle Tremor und seine Behandlung mit Propranolol

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Martin Sinn

aus Graslitz

Referent: Professor Dr. med. R. Schiffter
Korreferent: Professor Dr. med. W. Girke

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am 26. September 1974

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Das neurologische Symptom Tremor	2
3.	Der physiologische Tremor	3 - 10
4.	Klinisch wichtige Tremorformen	11 - 13
5.	Der essentielle Tremor	14 - 27
6.	Die bisherige Therapie des E.T.	28 - 30
7.	Das Propranolol	31 - 38
8.	Die Katecholamine und deren Antagonisten bei Tremor	39 - 42
9.	Die Tremormessung	43 - 46
10.	Eigene Untersuchungen	47 - 54
11.	Kasuistik	55 - 62
12.	Ergebnisse	63 - 73
13.	Diskussion	74 - 78
14.	Zusammenfassung	79 - 80
15.	Literaturverzeichnis	81 - 106

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Der Tremor spielt als Symptom in der Neurologie eine wichtige Rolle und ist seit langem Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen. Die pathogenetischen Zusammenhänge sind inzwischen recht gut erforscht. Demgegenüber blieben die therapeutischen Möglichkeiten bei den verschiedenen Tremorarten bisher unbefriedigend. Dies gilt auch und besonders für den essentiellen Tremor. Verschiedene Autoren berichteten in letzter Zeit mit unterschiedlichen Ergebnissen über die Behandlung des essentiellen Tremors mit dem Beta-Rezeptorenblocker Propranolol. Aus diesem Grund wurden eigene Untersuchungen über den essentiellen Tremor und seine therapeutische Beeinflußbarkeit durch Propranolol angestellt.

Die Ergebnisse werden im folgenden mitgeteilt und diskutiert.

DAS NEUROLOGISCHE SYMPTOM "TREMOR"

Seit jeher sind in wissenschaftlichen Arbeiten Definitionen für das Symptom Tremor gegeben worden, ohne daß bisher eine Beschreibung gelungen wäre, die auf jede der zahlreichen Varianten dieses neurologischen Symptoms präzise zutreffen würde. Wir wollen der Definition folgen, zu der BRIMBLECOMBE u. PINDER (33) nach Durchsicht der Literatur gekommen sind. Danach ist ein Tremor gekennzeichnet durch eine "Serie von spontanen, unwillkürlichen, zwecklosen und schwingenden Bewegungen", die überall dort auftreten können, wo Körperteile durch Skelettmuskeln bewegt werden. JUNG (98) meinte, daß im Symptom Tremor allgemein eine phylogenetisch ältere, primitivere Bewegungsform wieder in Erscheinung trete, nachdem ein Funktionsausfall höherer Koordinationsmechanismen eingetreten sei. Gleichzeitig wies er darauf hin, daß der Tremor als aktive Leistung ein intaktes Substrat zur Voraussetzung hat, während der Ort der Schädigung an anderer Stelle liegen muß. Mit der letzteren Feststellung JUNG's erklärt sich wohl die Tatsache, daß sich die experimentelle Klärung der pathogenetischen Zusammenhänge beim Tremor äußerst schwierig gestaltet.

In der klinischen Neurologie begegnet uns der Tremor in recht unterschiedlichen Varianten. Dabei ist zu bedenken, daß er auch eine physiologische Erscheinung ist, so daß jeweils im Einzelfall

entschieden werden muß, ob die Grenze zum Pathologischen überschritten ist.

DER PHYSIOLOGISCHE TREMOR

BRUMLIK u. YAP (37) erinnerten daran, daß der physiologische Tremor zwei Komponenten hat, nämlich eine in Form eines Ruhetremors und eine in Form eines Haltungstremors. Sie warnten davor, bei wissenschaftlichen Untersuchungen nicht genau zu deklarieren, welche Komponente untersucht wurde, da in der Literatur dadurch erhebliche Mißverständnisse entstanden seien. Wir wollen als physiologischen Tremor im folgenden wie MARSHALL (135) den Tremor auffassen, der bei Muskelaktion auftritt, sei es im Rahmen aktiver Bewegung oder bei Haltung einer bestimmten Position. Wir wollen diesen Tremor etwas näher betrachten, da er, wie später gezeigt wird, Beziehungen zum essentiellen Tremor (E.T.) hat. Der physiologische Tremor ist an allen Skelettmuskeln zu beobachten, jedoch in der Regel nicht einfach visuell zu erfassen (135). Seine Frequenz beträgt 5 - 15 Hertz (82, 115, 117, 130, 135, 190). Die Tremorfrequenz zeigt eine klare Abhängigkeit vom Alter (131, 132, 135): Bei Kindern bis zu neun Jahren liegt sie im Mittel bei 6 Hz, steigt in der Jugend auf höhere Werte, die um 10 Hz betragen, an und fällt vom 4. - 5. Lebensjahrzehnt an wieder auf Werte um 6 Hz ab. Daher kann u. U. bei der Beurteilung, ob ein Tremor als pathologisch anzusehen ist, auch die Frequenz herangezogen werden (135). Erwähnenswert ist, daß Streß und psychische Erregungen den

physiologischen Tremor verstärken können (76, 158). Weitere interessante Eigenschaften des normalen Tremors werden noch bei der Schilderung seiner möglichen Ursachen erwähnt. Bei der Klärung der Genese des physiologischen Tremors ergaben sich zwei grundlegende Theorien: entweder entsteht der Tremor auf mechanischer oder auf neuromuskulärer Grundlage (200). Als mögliche mechanische Ursache verdient der Einfluß des kardiovaskulären Systems Beachtung.

VAN BUSKIRK u. FINK (38) führten 1962 den physiologischen Tremor auf ballistokardiographische Impulse zurück, nachdem sie an anaesthesierten Hunden die dorsalen und ventralen Wurzeln durchschnitten und eine Persistenz des Tremors beobachtet hatten. Zur gleichen Auffassung, daß der physiologische Tremor kardiovaskulär bedingt ist, gelangten auch WACHS (191), YAP u. BOSHES (200), BOSHES (27), VAN BUSKIRK, WOLBARSHT u. STECHER (39) sowie BRUMLIK und Mitarbeiter (35). BRUMLIK (34), der nach kompletter neuromuskulärer Blockade durch Succinylcholin ein Fortbestehen des Tremors festgestellt hatte, wies jedoch sogleich darauf hin, daß beim normalen Tremor wahrscheinlich beide Komponenten vorliegen (eine "ballistokardiographische" und eine neuromuskuläre), wobei seine Befunde den normalen Ruhetremor zur Grundlage hatten, während der Tremor bei Bewegung keine Berücksichtigung fand. In gleicher Weise äußerten sich CARRIE u. BICKFORD (42).

ROHRACHER (162) sowie später ANDREWS u. Mitarbeiter (6) lehnten eine kardiovaskuläre Ursache des physiologischen Tremors ab. Die teilweise Klärung der Problematik erfolgte durch die eingehenden Untersuchungen von MARSDEN, MEADOWS, LANGE u. WATSON (128). Sie meinten, daß man von total relaxierten Körperteilen wohl Schwingungen kardiovaskulären Ursprungs ableiten kann, daß diese Komponente dann aber auch als die auf ballistokardiographischen Impulsen beruhende bezeichnet werden sollte. Dagegen habe der physiologische Tremor, der bei aktiver Bewegung oder Einhaltung einer Position auftritt, ursächlich nichts mit kardiovaskulären Einflüssen zu tun. Als Beweise dafür führten sie u. a. an: Setzt man am Unterarm eine Ischämie, so nimmt der Tremor distal davon ab, obwohl dadurch keinerlei Wirkung hinsichtlich ballistokardiographischer Impulse eintritt. Außerdem bleibt der physiologische Tremor, der ansonsten durch die intravenöse Gabe von Adrenalin gesteigert wird, durch diesen Stoff unverändert, wenn man entweder einen Arm vor der Injektion auf der Gegenseite abbindet oder seine peripheren Beta-Rezeptoren selektiv durch intraarterielle Gabe von Propranolol blockiert, wodurch in beiden Fällen die kardiale Wirkung des Adrenalins von der peripheren Wirkung getrennt wird. Letzlich zeigten MARSDEN u. Mitarbeiter, daß auch hinsichtlich Frequenz, Amplitude und phasischer Beziehungen das Ballistokardiogramm und der physiologische Tremor voneinander nicht abhängig sind.

Die entstandene Kontroverse über diese Genese beruht also darauf, daß, wie oben angegeben, in Einzelarbeiten unklar blieb, ob der physiologische Ruhe- oder der physiologische Haltungstremor Grundlage der Untersuchungen war.

MARSHALL u. WALSH (130) gelangten zu der Auffassung, daß der Tremor auf einer Reaktionsweise der Muskulatur beruht, die sie vor der Beantwortung zu hoher Entladungsfrequenzen der Motoneurone schützt. Diese Theorie hat jedoch wenig Unterstützung gefunden (33). TABARY u. Mitarbeiter (183) äußerten die Ansicht, die Ursache des physiologischen Tremors liege in dem System, das die Auslenkung (eines Körperteils) kontrolliert. Dem hielten ANDREWS u. Mitarbeiter (6) entgegen, daß die mittlere Position eines ausgestreckten Fingers in weit größerem Maße schwankt als das bei den Auslenkungen, die der normale Tremor bedingt, der Fall ist.

Gelegentlich wurde auch vermutet, daß der physiologische Tremor kortikalen Ursprungs sei oder zumindest von höherer Ebene aus gesteuert werde. Diese Vermutung wurde durch Beobachtungen gestützt, wonach eine Relation zwischen den Alpha-Wellen im Elektroencephalogramm und dem Fingertremor bestehen sollte (95, 152). LINQUIST (114) führte gegen diese Befunde die Tatsache an, daß der Alpha-Rhythmus im EEG z. B. durch Hyperventilation verändert wird, wobei jedoch keine Beeinflussung des Tremors auftritt, womit eine

Relation zwischen EEG und Tremor ausgeschlossen ist. Auch FRIEDLANDER (69), BRAZIER u. BARLOW (32), MARSHALL u. WALSH (130) sowie ARONSON (7) fanden keinerlei Beziehung zwischen EEG und Tremor. MARSHALL u. WALSH (130) leiteten bei total querschnittsgelähmten Patienten einen Tremor in Muskeln ab, die von caudal der Läsion liegenden Rückenmarksabschnitten aus innerviert waren. Damit war endgültig ausgeschlossen, daß der normale Tremor kortikalen Ursprungs ist. Es ist aber nicht gesagt, daß kortikale Zentren überhaupt nicht in den Regelkreis des Tremors eingreifen können. Dafür spricht die Beobachtung, daß nach einer stereotaktischen Operation zur Ausschaltung eines Tremors am kontralateralen Arm der ipsilaterale Tremor zunehmen kann (198). WYCIS und seine Mitarbeiter (198) anaesthesierten einen Armplexus total (mit Xylocain) und sahen danach eine Zunahme des Tremors auf der Gegenseite, was sie mit dem Wegfall inhibitorischer Effekte aus dem anaesthesierten Arm erklärten.

Eine neuromuskuläre Theorie zur Entstehung des physiologischen Tremors stammt von HOEFER u. PUTNAM (89), wonach der Tremor durch eine rhythmische, synchronisierte Entladung der motor units (alternierend zwischen Agonisten und Antagonisten) zustande kommen soll. MARSHALL u. WALSH (130) leiteten jedoch simultan Tremor und Elektromyogramm ab und konnten keine Beziehung zwischen Tremorfrequenz und abgeleitetem EMG feststellen, was bei der Richtigkeit der Theorie von HOEFER u.

PUTNAM der Fall sein müßte. Außerdem wiesen HALLIDAY u. REDFEARN (82) nach, daß bei Belastung, wenn also die Zahl der Entladungen der motor units zunimmt, zwar die Tremoramplitude ansteigt, die Frequenz aber stets konstant bleibt.

Die wohl wichtigste der diskutierten Theorien zur Entstehung des physiologischen Tremors ist die, wonach er auf Schwingungen im Reflexbogen (der Muskeldehnungsreflexe), also dem Regelkreis, der Muskeltonus und -kontraktion kontrolliert, beruht. Diese Theorie gaben zuerst HALLIDAY u. REDFEARN (83) aufgrund ihrer Untersuchungen an. Sie hatten u. a. an Patienten mit Tabes dorsalis, die eine vollständige Unterbrechung afferenter Bahnen aufwiesen, keinen physiologischen Tremor mehr nachweisen können (82, 83). Daraus schlossen sie, daß ein intakter Reflexbogen für den normalen Tremor unerläßlich ist. Im Experiment bestätigten LIPPOLD, REDFEARN u. VUCO (116) diese Ansicht, nachdem sie bei Katzen nach Durchschneidung der dorsalen Wurzeln nicht mehr den vorher abgeleiteten Tremor der Frequenz von 12 Hz finden konnten. Dieselben Autoren hatten außerdem gefunden, daß Fluktuationen der Amplitude im Elektromyogramm (abgeleitet vom M. gastrocnemius) in der Frequenz erfolgen, die der Tremor (im Sprunggelenk) aufweist (115). Dies unterstützt die Theorie von HALLIDAY u. REDFEARN ebenso, wie die Befunde von LIPPOLD (118). Er stellte fest, daß ein ausgestreckter Finger, der kurzzeitig von außen

mechanisch ausgelenkt wird, eine Schwingung in der Frequenz des normalen Tremors ausführt. Eine mechanische Auslenkung, die phasengerecht erfolgt, setzt den physiologischen Tremor herab. Zusätzlich erkannte er wie vorher HALLIDAY u. REDFEARN (82), daß eine Ischämie zu einer Erhöhung der Tremorfrequenz führt, was er mit geringerer Sensibilität der Muskelspindeln unter Ischämie erklärte. Als erste griffen MARSHALL u. WALSH (130) die besagte Theorie an. Sie legten dar, daß die Tremorfrequenz in proximalen und distalen Muskeln gleich ist, obwohl die Reflexbögen erhebliche Längenunterschiede aufweisen. Außerdem steige bei Kindern mit zunehmendem Alter die Reflexzeit an (192). Würde der Tremor tatsächlich auf Schwingungen im Reflexbogen beruhen, müßte demnach die Tremorfrequenz gleichzeitig abnehmen. Sie nimmt jedoch, wie wir bereits sahen, im Gegenteil zu. Weiterhin behaupteten MARSHALL u. WALSH (130), daß der Tremor auch nach Unterbrechung der afferenten Bahnen fortbestehe. Gegen die "Schwingungs-Theorie" sprechen schließlich die Ergebnisse von WACHS (191) sowie MARSDEN u. Mitarbeitern (125), die nach Wurzeldurchschneidung im Tierversuch eine Persistenz des Tremors beobachteten. Schließlich haben kürzlich ANDREWS, BURKE u. LANCE (6) mitgeteilt, daß nach einer Ischämie am Unterarm, die zwar zum Erlöschen der Reflexe führt, im Elektromyogramm dennoch ein Muster abgeleitet werden kann, das synchron zum physiologischen Tremor ist. Dies muß wiederum auf dem Hintergrund der Ergebnisse von MARSHALL u. WALSH

(130) gesehen werden, wonach zwischen Tremorfrequenz und simultanem Elektromyogramm keine Relation besteht.

Insgesamt muß wohl gesagt werden, daß der Theorie von HALLIDAY u. REDFEARN doch eine gewisse Wahrscheinlichkeit zukommt, zumal man wiederum annehmen muß, daß bei den Deafferentierungsversuchen der angeblich verbleibende Tremor zum Teil identisch ist mit der Ruhe-Komponente des physiologischen Tremors.

KLINISCH WICHTIGE TREMORFORMEN

In die einfache formale Klassifizierung Ruhetremor, Haltungstremor und Intentionstremor lassen sich alle klinisch relevanten Tremorarten einordnen. Das bedeutet, daß sich die verschiedenen Tremorarten z. T. recht ähnlich sind, obgleich hinsichtlich der Pathogenese erhebliche Unterschiede bestehen. So kann ein Tremor Ausdruck verschiedenster Grundkrankheiten sein; das Spektrum reicht von lokalisierbaren Funktionsstörungen im Nervensystem über Stoffwechselkrankheiten, akute Infektionskrankheiten bis hin zu den exogen toxisch bedingten Formen. Außerdem muß hier daran erinnert werden, daß ein Tremor psychogen ausgelöst werden kann und somit u. U. als Konversionssymptom anzusehen ist. Oft ist der Tremor auch nur als bloße Manifestation des Alterungsprozesses aufzufassen (52), jedoch kann gerade der sogenannte senile oder arteriosklerotische Tremor eine sehr ausgeprägte Intensität annehmen. Die größte Bedeutung in der neurologischen Praxis dürfte der Tremor bei Morbus Parkinson haben, der ebenso wie der Tremor bei Morbus Wilson pathogenetische Beziehung zu den Basalganglien hat und meist als typischer alternierender Ruhetremor beschrieben wurde. Dies scheint jedoch nur eine Komponente des Parkinson-Tremors zu sein. ANDREWS, BURKE u. LANCE (6) wiesen kürzlich nach, daß der Ruhetremor bei Morbus Parkinson während der Muskelaktivität durch einen verstärkten physiologischen Tremor

ersetzt wird. Dieser bestimmt auch die Frequenz des Zahnradphänomens. Sie konnten damit die früher schon von LANCE, SCHWAB u. PETERSON (108) vertretene Auffassung bestätigen. Ein Haltungstremor tritt (135) u. a. auf bei Angst, Thyreotoxikose, Alkoholintoxikation, erhöhtem Adrenalinspiegel, Kleinhirnläsionen, Leberversagen und anderen schweren metabolischen Störungen.

Der Intentionstremor ist Ausdruck cerebellärer Affektionen, z. B. im Rahmen einer Encephalomyelitis disseminata.

Ein Tremor kann durch zahlreiche Stoffe exogen ausgelöst werden, worüber BRIMBLECOMBE u. PINDER (33) detailliert berichtet haben. Abgesehen von der klinischen Bedeutung ist dies ein wichtiger Ansatz für experimentelle Untersuchungen, das Symptom Tremor läßt sich nämlich im Versuch durch verschiedene Verbindungen reproduzieren (33). Die größte Rolle spielt dabei das Tremorin, dessen Effekt zuerst von EVERETT, BLOCKUS u. SHEPPERD (61) beschrieben wurde. BRUMLIK u. MEANS (36) sind der Ansicht, daß das Tremorin an der mesencephalen Formatio reticularis angreift. Nach BRIMBLECOMBE u. PINDER (33) erscheint der Tremorin-Tremor vor allem bei willkürlicher Muskelaktivität, ruft aber bei manchen Spezies auch einen Ruhetremor hervor.

Eine andere Möglichkeit, einen Tremor experimentell zu erzeugen, wurde von JENKNER u. WARD

(153) angegeben, die nach elektrischer Stimulation der Formatio reticularis des Hirnstammes bei Affen das Auftreten eines Tremors feststellten.

DER ESSENTIELLE TREMOR

1. Historisches

Die erste ausführliche Darstellung des essentiellen Tremors (E.T.) gab DANA (54) im Jahre 1887. Auch CHARCOT (43) berichtete zur gleichen Zeit über dieses Krankheitsbild. Weitere umfangreiche Arbeiten über den E.T. veröffentlichten später FLATAU 1908 (64), PELNAR 1913 (151), MINOR 1936 (137), M. CRITCHLEY 1949 (51), LARSSON u. SJÖGREN 1960 (109) sowie E. CRITCHLEY 1972 (49). Bei der Durchsicht der Literatur begegnet man den synonymen Bezeichnungen "essentieller Tremor", "hereditärer Tremor", "benigner Tremor" und "Minor'sche Krankheit".

2. Klinisches Bild

Der E.T. tritt bei Muskelaktivität, vor allem bei aktiver Einhaltung einer bestimmten Stellung eines Körperteils in Erscheinung (49, 55, 137). Er kann jedoch in geringerem Ausmaß auch in Ruhe bestehen, worauf wiederholt hingewiesen wurde (49, 55, 85). Bei Ziel- bzw. Intentionsbewegungen zeigt der E.T. oft eine Verstärkung (49, 55, 59, 94, 135, 137, 144). Dabei ist es in der Regel so, daß der Tremor um so stärker hervortritt, je feiner und präziser eine intendierte Bewegung ist (81), jedoch bleibt trotz der zunehmenden Symptomatik die Bewegung an sich zielsicher (85). In der überwiegenden Zahl der Fälle wird der Tremor in den distalen Bereichen

der oberen Extremität gefunden (49), anfangs sind meist die Hände betroffen (87, 94, 133, 135, 137), in der Regel bilateral (87), wobei es aber möglich ist, daß der Tremor zunächst nur einseitig einfach visuell erfaßbar ist, während der Befall der Gegenseite im Beginn nur mit geeigneten Methoden nachgewiesen werden kann (133, 135). Grundsätzlich sind jedoch auch unilaterale Fälle möglich. E. CRITCHLEY (49) hat bei 9 seiner 41 Patienten einen unilateralen Tremor gesehen, MARSHALL (133) bei 7 von 29 Patienten. Die Symptomatik kann sich, entsprechend dem physiologischen Tremor, auf alle Körperteile erstrecken, die willkürlich bewegt werden (49, 51, 81); der Befall von Kopf, Beinen, Rumpf, Augenlidern, Kiefer, Zunge, Gesichtsmuskeln und Larynx wurde beschrieben (51, 109, 135, 137). LARSSON u. SJÖGREN (109) fanden, daß die Ausdehnung des Tremors auf die Beine, wenn überhaupt, erst in der senilen Phase der Erkrankung erfolgt. E. CRITCHLEY (49) stellte dagegen recht häufig, nämlich bei 15 von 42 Patienten, auch einen Tremor der Beine fest. Äußerst wichtig, besonders hinsichtlich pathogenetischer Überlegungen, ist der Befund von MARSHALL (133, 135), wonach die Frequenz des E.T. genau dieselbe Altersabhängigkeit zeigt wie der physiologische Tremor, d. h. der E.T. weist in seiner juvenilen Form eine Frequenz von ca. 8/sec auf, später bei Adulten 10/sec, im Alter wieder eine niedrigere Frequenz, nämlich 5-6/sec im 7. Lebensjahrzehnt. Hierzu paßt auch die schon früher von LARSSON u. SJÖGREN (109)

gemachte Beobachtung, daß der E.T. mit zunehmender Krankheitsdauer eine Abnahme seiner Frequenz bietet. Dementsprechend wurde in der Literatur meist ein Frequenzbereich von 4-12 Hertz angegeben (49, 55, 81, 85, 87, 109, 137).Unterschiede bei einzelnen Arbeiten sind wohl auf eine unterschiedliche Altersstruktur des jeweiligen Patientenkollektivs zurückzuführen, im gleichen Zusammenhang muß die Beobachtung von E. CRITCHLEY (49) gesehen werden, der bei seinen Untersuchungen in der Häufigkeit von höherer Frequenz (8-10 Hertz) gegenüber niedrigerer Frequenz (5-8 Hertz) ein Verhältnis von 3:2 fand. Die Amplitude des E.T. ist bei jedem Patienten unterschiedlich, bleibt aber bei demselben Patienten relativ konstant, es sei denn, die Symptomatik nimmt im Verlauf insgesamt zu (133). Schon MINOR (137) beschrieb zwei Muster im Ablauf des E.T., nämlich eine gleichmäßige, rhythmische und eine unregelmäßige Form. Auch DAVIS u. KUNKLE (55) beobachteten unterschiedliche Maße der Regelmäßigkeit. MARSHALL (133) untersuchte dies genauer und fand in der Mehrzahl der Fälle ein regelmäßiges, gleichförmiges, wellenartiges Muster des Tremors mit der gleichen Frequenz wie der des physiologischen Tremors, die übrigen Probanden wiesen im Muster des Tremors kleine Unregelmäßigkeiten auf. E. CRITCHLEY (49) kam zum selben Resultat und fügte hinzu, daß die regelmäßige Form eher bei Befall der gesamten Extremität, die unregelmäßige Form dagegen mehr bei distal betontem Tremor anzutreffen ist; Frequenz und Wellenform zeigten keine Beziehung zueinander.

Einen interessanten Befund erhoben BARLOW u. SCHWAB (16), die feststellten, daß beim E.T. die Stabilisierung einer Hand durch die andere deutlicher ausfällt als beim Tremor des Morbus Parkinson. Sie nahmen zunächst an, daß beim E.T. der Tremor auf beiden Seiten weniger synchron abläuft als beim Morbus Parkinson und sich damit die größere Stabilisierung erklärt. Diese Annahme konnten sie jedoch nicht bestätigen, so daß keine Erklärung dieses Befundes gelang. Das Ausmaß des E.T. wechselt nicht nur von Patient zu Patient, sondern ist auch bei ein und derselben Persen von zahlreichen exogenen und endogenen Einflüssen abhängig. Manche Patienten geben an, besonders gegen morgen unter der Symptomatik zu leiden, bei anderen tritt dagegen abends eine Verstärkung ein (49). Streß, Erregung, Anstrengung und Ermüdung steigern den E.T. (49, 55, 59, 85, 94, 171), während psychische und physische Ruhe zu einer Abnahme führen (55, 81, 144). Desgleichen verringert sich der Tremor bei violenten Bewegungen (81) und Ablenkung des Patienten (101). Kälte, Coffein sowie Nikotin verstärken den E.T. (49, 55, 85, 94, 171). Den gleichen Effekt hat die Applikation von Adrenalin (135). Oft ist über die Wirkung des Alkohols (Äthanol) auf den E.T. berichtet worden, wobei meist ein günstiger Einfluß auf die Symptomatik angegeben wurde (49, 51, 85, 94, 121, 133, 141).

SCOPA u. Mitarbeiter (168) haben diesen Effekt sogar objektiviert, indem sie bei einem Patienten unter fortlaufender Tremorregistrierung nach Applikation von zwei Glas Bier ein Sistieren des Tremors beobachten konnten. CRITCHLEY (49) hatte unter seinen 42 Patienten z. B. 19, die nach Alkoholgenuß eine Besserung des Tremors empfanden. Aber JAGER u. KING (94) wiesen darauf hin, daß der Effekt nur kurzfristig anhält und CRITCHLEY (51) sowie MAGEE (121) teilten mit, daß nach der vorübergehenden Besserung oft eine Exazerbation des Tremors auftritt. In zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten ist die Frage erörtert worden, ob zum klinischen Bild des E.T. noch weitere Symptome gehören können. DAVIS u. KUNKLE (55), JAGER u. KING (94) und HALLERVORDEN (81) sehen den E.T. als monosymptomatisches Leiden an. Auch MARSHALL (135) gab an, daß beim E.T. außer dem Tremor keine weiteren neurologischen Symptome zu finden sind. Dagegen meinten BLACKER u. Mitarbeiter (23), daß nebenher bestehende Symptome nicht gegen die Diagnose E.T. zu sprechen brauchen. So beobachteten LARSSON u. SJÖGREN (109) bei 17 ihrer 81 Patienten neben dem Tremor weitere neurologische Symptome und lehnten es ab, den E.T. als monosymptomatisches Leiden anzusehen. Zu dem gleichen Ergebnis war vorher bereits CRITCHLEY (51) gekommen.

STUTTE (182) und HASSLER (85) wiesen darauf hin, daß der Kopftremor im Rahmen eines E.T. Übergänge zum Torticollis spasticus aufweisen kann. Später

berichteten auch LARSSON u. SJÖGREN (109), RIECHERT u. RICHTER (161) sowie CRITCHLEY (49) über das gleichzeitige Auftreten von Torsionsspasmen und E.T.
Wiederholt wurde eine Hyperhidrosis in Kombination mit einem E.T. beschrieben (49, 105). Kürzlich hat nun CRITCHLEY (49) behauptet, in Verbindung mit einem E.T. u. a. Ataxie, Atrophie der Peronealmuskulatur und auch geringe Zeichen eines Morbus Parkinson festgestellt zu haben. Hieran wird deutlich, daß die Frage, ob der E.T. monosymptomatisch ist oder nicht, eine Frage der Abgrenzung ist. Nach Durchsicht der Literatur muß u. E. allenfalls an die Möglichkeit der Verbindung von E.T. mit Torsionssymptomen gedacht werden, ansonsten wollen wir den E.T. im folgenden als monosymptomatisches Leiden auffassen. Von dieser Grundlage wollen wir auch bei Besprechung der Differentialdiagnose ausgehen.

3. Die Differentialdiagnose

Am häufigsten wird der E.T. mit der Parkinson'schen Krankheit verwechselt (135). So war bei den meisten Patienten, die DAVIS u. KUNKLE (55) sahen, zuvor ein Parkinson-Syndrom diagnostiziert worden. HOEHN u. YAHR (90) untersuchten 856 Pat. mit einem vorher diagnostizierten Morbus Parkinson und fanden darunter 39 Fälle mit E.T., was einem Prozentsatz von 4,5 entspricht. Kürzlich berichtete E. CRITCHLEY (49), daß von seinen 42 Pat. mit E.T. 4 in dieser Weise fehldiagnostiziert worden waren. Damit wird klar, daß besonders

auf die Differenzierung gegenüber dem Morbus Parkinson zu achten ist, die wohl gelingt, wenn man daran denkt, daß der typische alternierende Parkinson-Tremor in Ruhe deutlich ausgeprägt ist (49, 135) und beim E.T. außerdem die anderen Zeichen eines hypokinetisch-hypertonen Syndroms fehlen (55, 81, 135). MARSHALL (135) meint, daß der E.T. formal mit dem cerebellären Tremor weit größere Ähnlichkeit als mit dem Parkinson-Tremor hat. Dennoch kann seiner Ansicht nach auch hier die Diagnose nicht verfehlt werden, da man bei einem Tremor dieser Ätiologie in der Regel noch andere neurologische Symptome finden wird. Weiterhin muß der E.T. in der Differentialdiagnose vor allem noch abgegrenzt werden vom Tremor bei Morbus Wilson, psychogenen Störungen, Alkoholismus, Hyperthyreose sowie Drogeneinnahme (49, 55, 85).

4. Verlauf und Prognose

Das Manifestationsalter des E.T. ist sehr unterschiedlich, die Symptomatik kann in jedem Lebensalter in Erscheinung treten (51, 135, 137). Dies hat sogar zu einer Einteilung in eine juvenile, adulte und senile Form geführt, was wohl nicht gerechtfertigt ist (135). Der Tremor tritt zuweilen bereits in der Kindheit auf (55, 94, 137). LARSSON u. SJÖGREN (109) fanden in ihren umfangreichen Untersuchungen ein mittleres Erkrankungsalter von 50 Jahren sowie eine frühere Manifestation bei Männern im Vergleich zu Frauen. CRITCHLEY (49) ermittelte dagegen bei seinen Patienten einen

Wert von 35 Jahren. Insgesamt liegt das Erkrankungsalter bei den hereditären Fällen niedriger (55).
Auch im Verlauf zeigen sich erhebliche Unterschiede (55), meist kommt es jedoch zu einem relativ gutartigen Verlauf mit nur geringer Progredienz der Symptomatik (51, 55, 85, 87). MARSHALL (135) berichtete, daß der Tremor anfangs intermittierend auftritt, ehe sich eine konstante Symptomatik einstellt. Die Amplitude bleibt manchmal verhältnismäßig klein oder nimmt andernfalls mit der Krankheitsdauer zu. In vielen Fällen wird der Tremor jedoch so stark, daß eine erhebliche Behinderung auftritt (137), u. U. ist der Pat. sogar auf Pflege von außen angewiesen (81). Häufig kommt es zu einer Störung der Handschrift (49, 94), was für den Pat. meist äußerst störend ist und besonders bei Kindern in der Schule zum Problem werden kann (67). Insgesamt führt der E. T. zuweilen zu ausgeprägten Schwierigkeiten auf beruflicher und gesellschaftlicher Ebene, was psychisch außerordentlich belastend ist, dies um so mehr, als die Symptomatik durch die auf sie gelenkte Aufmerksamkeit noch verstärkt wird (133). Manche Pat. greifen dann zum kurzzeitig Besserung bringenden Alkohol, JAGER u. KING (94) beobachteten wiederholt das Auftreten eines chronischen Alkoholismus.

5. Ätiologie und Pathogenese

Man kann wohl sagen, daß der E.T. keine häufige Erkrankung ist, MINOR (137) sammelte 43 Fälle in 35 Jahren, DAVIS u. KUNKLE (55) sahen in 10 Jahren 14 Fälle und STEINBRECHER (176) berichtet von 70 Fällen aus dem Zeitraum von 1952 bis 1971. SIGWALD u. RAVERDY (171) meinen, daß der E.T. bei Männern häufiger als bei Frauen vorkommt.

Es ist erwiesen, daß der E.T. als hereditäre Erkrankung auftreten kann, was bereits den ersten Untersuchern bekannt war (54). Daneben gibt es jedoch auch oft sporadische Fälle (49, 81, 133, 153). Die umfangreichste genetische Studie stammt von LARSSON u. SJÖGREN (109), die einen autosomal dominanten Erbgang ermittelten, was mit den Mitteilungen von DAVIS u. KUNKLE (55), HASSLER (85), HALLERVORDEN (81), SCHADE (166), SIGWALD u. RAVERDY (171), MARSHALL (135), HERSKOVITS u. BLACKWOOD (87) sowie E. CRITCHLEY (49) übereinstimmt. M. CRITCHLEY (51) wies aber darauf hin, daß wahrscheinlich nicht nur ein Vererbungsmodus vorkommt und außerdem unterschiedliche Grade der Penetranz möglich sind. E. CRITCHLEY (49) beobachtete unter seinen 42 Pat. 12 Fälle, bei denen das Leiden im angegebenen Erbgang aufgetreten war. Bei 4 weiteren Pat. war der Vererbungsmodus nicht sicher zu bestimmen. Bei Besprechung der genetischen Gesichtspunkte des E.T. muß die kürzlich publizierte Arbeit von BAUGHMAN u. Mitarbeitern (18) erwähnt werden, in der mitge-

teilt wurde, daß bei 10 von 24 Pat. mit Anomalien der Anzahl der Geschlechtschromosomen (XXY, XYY, XXYY, mehr als ein überzähliges X) ein Tremor gefunden worden war, woraus die Autoren den Schluß zogen, der E. T. sei das klinische Äquivalent eines überzähligen X-Chromosoms, vielleicht außerdem eines überzähligen Y-Chromosoms. MINOR (137) meinte früher, in Familien, in denen der E. T. erblich vorkam, weitere genetische Merkmale, nämlich Langlebigkeit und Kinderreichtum, bemerkt zu haben und sprach deshalb von einem "Typus macrobioticus multiparus". Damit wollte er die Ansicht früher Untersucher (64) widerlegen, der E. T. stelle ein heredodegeneratives Leiden dar. Die Ergebnisse von MINOR lehnte F. KEHRER (99) schon damals als unbewiesen ab und wurde später von CRITCHLEY (51) sowie von LARSSON u. SJÖGREN (109) bestätigt, die bei ihren genetischen Untersuchungen weder Langlebigkeit noch besonderen Kinderreichtum in Familien mit gehäuftem E. T. feststellen konnten.

Zur Klärung der Ätiologie eines Krankheitsbildes muß nach einem pathologisch-anatomischen Äquivalent gesucht werden. Da der E. T. die Prognose quod vitam nicht beeinflußt, liegen sehr wenig pathologische Befunde vor, bei deren Beurteilung dann zudem meist involutive Veränderungen berücksichtigt werden müssen. Es wurden z. B. Läsionen im Striatum, der Substantia nigra und des Nucleus ruber vermutet (137). CRITCHLEY (51) vertrat dem-

gegenüber die Ansicht, daß keine Veränderungen der Basalganglien vorliegen. MARSHALL (135), HERSKOVITS u. BLACKWOOD (87) sowie BARLOW u. SCHWAB (16) wiesen darauf hin, daß es insgesamt keine pathologisch-anatomischen Befunde im Nervensystem gibt, die charakteristisch für einen E. T. wären, so daß sich die Frage stellt, ob es überhaupt eine anatomische Grundlage für den E. T. gibt (51). HASSLER (84) untersuchte zwei Fälle von E. T. postmortal und stellte eine Verminderung der Nervenzellen im Striatum sowie Erweichungen im Putamen und Nucleus caudatus fest. MYLLE u. VAN BOGAERT (144, 145) sowie HERSKOVITS u. BLACKWOOD (87) konnten keine sicheren pathologischen Läsionen nachweisen, die für den E. T. verantwortlich zu machen wären. Hinsichtlich faßbarer anatomischer Veränderungen sind noch weitere Befunde interessant: GROSCH (79) teilte mit, bei einem Pat. mit E. T. eine Atrophie zentraler und peripherer Hirnteile gefunden zu haben. Später berichtete H. E. KEHRER (100) über seine Ergebnisse, die er bei Pat. aus einer Familie mit häufigem E. T. erhalten hatte. Er fand bei zwei dieser Patienten im Pneumoencephalogramm eine Atrophie zentraler und peripherer Hirnteile (allerdings ohne ausgeprägtes klinisches Korrelat) und gelangte deshalb zu der Auffassung, daß es sich hier um eine Sonderform des E. T. handelte, die er als "cerebralatrophischer, hereditärer, essentieller Tremor" bezeichnete. RABE und ARFKEN (153) sahen später

bei zwei von sechs Pat. ebenfalls eine leichte Hirnatrophie im Pneumencephalogramm und ordneten diese Fälle der von KEHRER angegebenen Sonderform zu. Dagegen konnten HASSLER (84), BLACKER u. Mitarbeiter (23) sowie WERTHEIMER u. Mitarbeiter (194) keine spezifischen pneumencephalographischen Befunde erheben.

HALLERVORDEN (81) glaubte, die wenigen anatomischen Befunde reichten aus, den E.T. mit dem extrapyramidalmotorischen System in Verbindung zu bringen.

Das Fehlen eindeutiger Ergebnisse aus der pathologischen Anatomie hat zu vielen Spekulationen über die Pathogenese geführt und vor allem auch die Frage aufgeworfen, ob der E.T. überhaupt eine nosologische Einheit darstellt oder einfach als Symptom unterschiedlicher Grundkrankheiten bzw. monosymptomatische Verlaufsform anderer Nervenleiden anzusehen ist. F. KEHRER (99) sowie RABE u. ARFKEN (153) lehnten den E.T. als einheitliches Krankheitsbild ab, H.E. KEHRER (100) unterteilte, wie erwähnt, sogar in Sonderformen. Als eigene Einheit wurde lediglich die hereditäre Form angesehen (166, 182).
CRITCHLEY (51) erwog, der E.T. sei eine milde Verlaufsform ("forme fruste") anderer neurologischer Syndrome, z. B. einer präsenilen (olivopontocerebellaren) Atrophie (50).

Die Annahme eines gesetzmäßigen pathogenetischen Zusammenhanges zwischen psychopathologischen Phänomenen und dem E.T., die sich vor allem bei

frühen Untersuchern findet (64, 167, 184), wiesen M. CRITCHLEY (51), HASSLER (85), SCHADE (166) sowie LARSSON u. SJÖGREN (109) als unbegründet zurück.
HASSLER (85) stellte die Hypothese auf, daß durch einen genetischen Defekt "Gefäßanomalien im Stammganglienbereich" aufträten und zu Läsionen im Parenchym führten. Dies liegt in derselben Richtung wie die Äußerung von STUTTE (182), es könnte sich um eine "anlagemäßige Striatumschwäche" handeln.
Es sei noch erwähnt, daß früher eine pathogenetische Beziehung zum Morbus Parkinson angenommen wurde, was LARSSON u. SJÖGREN (109) widerlegten; sie fanden nämlich in mit E.T. belasteten Familien kein gehäuftes Auftreten von Morbus Parkinson. Im übrigen trafen sie auch keine Häufung neurologischer Systemerkrankungen an, was gegen die obengenannte Theorie spricht, der E.T. sei eine "forme fruste" bestimmter neurologischer Krankheitsbilder.

Zur Pathogenese erscheint uns insgesamt die Hypothese am wahrscheinlichsten, die früher KREISS (105) und JUNG (98) und in neuerer Zeit MARSHALL (133, 135) aufstellten, wonach der E.T. als eine bloße Steigerung des physiologischen Tremors anzusehen ist.
MARSHALL (133, 135) führte aus, welche Gesichtspunkte für diese Hypothese sprechen: Die Frequenz des E.T. zeigt dieselbe Altersabhängigkeit wie die des physiologischen Tremors. Die Manifestation des E.T. erfolgt dann schrittweise "auf dem Boden

eines Tremors mit niedrigerer Amplitude, aber gleicher Frequenz" und könnte mit einem fortschreitenden Wegfall eines Dämpfungsmechanismus, der in den Regelkreis des physiologischen Tremors eingreift, erklärt werden. Die Frage allerdings, warum dieser Regelkreis zunächst einwandfrei funktioniert und eines Tages beginnt, zu versagen, muß wiederum offenbleiben; gesichert ist lediglich ein genetischer Einfluß. Auf dieser Grundlage soll die Rolle, die beim E.T. u.U. peripheren Mechanismen und besonders adrenergen Beta-Rezeptoren zukommt, im Kapitel "Tremor und Katecholamine" erörtert werden.

DIE BISHERIGE THERAPIE DES E.T.

Der E.T. galt von jeher als äußerst schwierig therapeutisch beeinflußbar und war bislang einer sicheren medikamentösen Therapie nicht zugänglich. VON STRÜMPELL (180) wies 1896 darauf hin, daß keine Behandlung des E.T. möglich sei; die gleiche Auffassung fand sich noch 1971 bei MORRIS u. Mitarbeitern (141). So führten DAVIS u. KUNKLE (55) sowie JAGER u. KING (94) aus, das Wesentlichste sei, dem Pat. zu versichern, daß er nicht an einer ernsten neurologischen Krankheit leide.

Im Glauben an eine pathogenetische Verwandtschaft des E.T. mit dem Morbus Parkinson wurden recht oft Antiparkinsonmittel eingesetzt, früher vor allem anticholinergisch wirkende Substanzen. BING (20) gab z. B. 1912 an, einen Fall von E.T. erfolgreich mit Hyoscyamin behandelt zu haben und noch 1948 empfahl STUTTE (182) die Anwendung von "Homburg 680". Bald setzte sich dann jedoch die Ansicht durch, daß Anticholinergika bei E.T. unwirksam sind (55, 121, 143). Auch die neueren in der Therapie des Morbus Parkinson verwandten Pharmaka wurden gegen den E.T. gegeben. Man mußte aber erkennen, daß das L-Dopa die Symptomatik beim E.T. nicht bessert, sondern im Gegenteil oft noch steigert (13, 14, 143, 159). Auch hieran wird deutlich, wie wichtig eine sorgfältige Differenzierung des E.T. gegenüber dem Morbus Parkinson ist. Weiterhin haben sich Tryptophan und Pyridoxin in der Behandlung des E.T. als unwirksam erwiesen (141).

Da der E.T. bei psychischer Belastung oft eine Steigerung erfährt, wurden immer wieder Sedativa und in neuerer Zeit Tranquilizer verordnet. STUTTE (182) sowie DAVIS u. KUNKLE (55) empfehlen die Gabe von Barbituraten. Auch JAGER u. KING (94) schlugen die Behandlung mit Sedativa vor. SHEE (170) berichtete 1972 über eine bei sechs Pat. erfolgreiche Therapie des E.T. mit Medazepam. Neben einer allgemeinen Sedierung des Pat. kann hier jedoch wohl kein direkter Einfluß auf den Tremor erwartet werden; MURRAY (143) sowie DUPONT (57) gelangten nach Durchsicht der Literatur zu der Ansicht, daß sowohl Sedativa und Tranquilizer als auch Antidepressiva beim E.T. einen ungenügenden Effekt haben.

Neben den konservativen Methoden kamen auch stereotaktische Eingriffe zur Anwendung. Zuerst berichtete COOPER (45) 1962 über diese Möglichkeit. Gute Behandlungsergebnisse teilten später LAITINEN (107) sowie RIECHERT u. RICHTER (161) mit.
In letzter Zeit wurde nun von verschiedenen Seiten über eine vielleicht erfolgversprechende Therapiemöglichkeit beim E.T. berichtet. SEVITT (169) teilte 1971 mit, bei 4 Pat., die wegen kardialer Indikationen mit dem Beta-Rezeptoren-Blocker Propranolol behandelt wurden, unter dieser Medikation eine deutliche Besserung des gleichzeitig bestehenden familiären Tremors (3 Fälle) bzw. senilen Tremors (1 Fall) beobachtet zu haben. Die erste eingehende Studie über die Wirksamkeit des

Propranolols beim E.T. führten WINKLER u. YOUNG (196) durch. Sie gelangten zu dem Ergebnis, daß dem Propranolol ein guter und auch anhaltender Effekt auf den E.T. zuzuschreiben ist. Basierend auf Fallbeobachtungen oder eingehenden Studien, z. T. ohne, z. T. mit objektiver Tremorregistrierung, wurden später weitere positive Behandlungsergebnisse mitgeteilt (14, 57, 74, 75, 143, 150, 155). Dabei waren meist 120 mg Propranolol pro die appliziert worden (14, 143, 150, 196). RAJPUT (155) sah dagegen bereits unter 60 mg täglich eine Besserung des Tremors, MORGAN u. Mitarbeiter (140) verordneten 90 mg pro Tag, während GILLIGAN u. Mitarbeiter (75) bis auf 240 mg/die steigerten.

Diesen erfolgversprechenden Angaben stehen die Untersuchungsergebnisse von FOSTER u. Mitarbeitern (68) gegenüber, die bei 18 Pat. unter der Gabe von 120 mg Propranolol pro Tag keine signifikante Besserung des Tremors feststellen konnten. Auch BALLA (12) fand bei seiner Doppelblindstudie an 7 Pat. keine überzeugende Wirkung des Propranolols auf den E.T., zum gleichen Ergebnis gelangten kürzlich auch SWEET u. Mitarbeiter (182 a). SCOPA u. Mitarbeiter (168) berichteten über einen unterschiedlichen Effekt des Propranolols auf den E.T., nachdem sie u.a. unter der Behandlung mit Propranolol eine Verstärkung des Tremors festgestellt hatten, die nach Absetzen des Medikaments reversibel war.

Das Propranolol

Pharmakologische Eigenschaften

Nachdem die ersten typischen Beta-Rezeptoren-Antagonisten Dichlorisoprenalin und Pronethalol schon länger bekannt waren, suchte man nach Stoffen mit günstigeren pharmakologischen Eigenschaften. BLACK u. Mitarbeiter (21) stießen dabei auf das Propranolol, das chemisch vom Isoprenalin abgeleitet werden kann. Es handelt sich um 1-isopropylamino-3-(1-naphtyloxy)-propan-2-ol-hydrochlorid. Die beta-adrenolytische Wirkung ist ebenso wie bei anderen Beta-Rezeptoren-Blockern an die N-Alkyl-Gruppe sowie an eine Hydroxylgruppe in der Seitenkette gebunden (119). BARRETT u. CULLUM (17) zeigten, daß nur die optisch linksdrehende Isomere des Propranolols eine nennenswerte beta-adrenolytische Wirkung hat. Das Propranolol führt initial nicht zu einer Stimulation der Beta-Rezeptoren, weist also keine "intrinsic adrenergic" Wirkung auf (22). Es besitzt jedoch eine deutliche unspezifische Membranwirkung und einen lokalanaesthetischen Effekt. (119, 138). SINHA u. Mitarbeiter (174) berichteten sogar über die Verwendung des Propranolols als Lokalanaesthetikum. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß das (+)-Propranolol, das, wie wir bereits erwähnten, kaum beta-adrenolytisch wirkt, eine ausgeprägte lokalanaesthetische Wirkung besitzt (30).

Bei der vorliegenden Fragestellung erscheint es notwendig, die Wirkung dieses Pharmakons auf das Nervensystem und bestimmte Stoffwechselvorgänge näher zu betrachten.

TURNER, GRANVILLE-GROSSMANN u. SMART (186) sowie NORDENFELDT (148) beobachteten an Patienten einen sedierenden Effekt des Propranolols. GRANVILLE-GROSSMANN u. TURNER (78) sahen unter 4 x 20 mg Propranolol täglich eine gute angstlösende Wirkung. Hierbei ist interessant, daß BONN u. TURNER (26) bei (+)-Propranolol, das keinen wesentlichen beta-adrenolytischen Effekt hat, auch keinen angstlösenden Effekt feststellen konnten. Später gelangte WAAL (189) zu der Ansicht, daß durch Propranolol eine Depression induziert werden kann. Dem hat FITZGERALD (63) jedoch widersprochen.
HINSHELWOOD (88) behauptete, unter der Behandlung mit Propranolol könnten Halluzinationen auftreten. Kürzlich vertraten LADER u. TYRER (106) die Auffassung, daß das Propranolol in therapeutischen Dosen keine zentralen Wirkungen hat.

Weitere aufschlußreiche Arbeiten über die Wirkung des Propranolols auf das Nervensystem wurden von pharmakologischer Seite geleistet. Bei der Einschätzung dieser Befunde muß berücksichtigt werden, daß sie in der Regel auf experimentellen Untersuchungen an Tieren beruhen.
LESZKOVSKY u. TARDOS (112) wiesen als erste auf die durch Propranolol bedingte zentrale Dämpfung

hin, nachdem sie im Tierversuch einen antikonvulsiven und sedativen Effekt gesehen hatten. Dieses Ergebnis wurde durch MURMANN u. Mitarbeiter (142), SINHA u. Mitarbeiter (173) sowie durch SINGH, BHANDARI u. MAHAWAR (172) bestätigt. Auch NATU u. Mitarbeiter (146) konnten im Tierversuch eine antikonvulsive Wirkung durch Propranolol erzielen. BAINBRIDGE u. GREENWOOD (11) beobachteten an Tieren einen Tranquilizereffekt. SINGH, BHANDARI u. MAHAWAR (172) untersuchten noch weitere Einflüsse des Propranolols*auf das Nervensystem: Sie fanden bei ihren Versuchstieren neben der Wirkungsverstärkung des Pentobarbitals und einem antikonvulsiven Effekt eine Herabsetzung der motorischen Aktivität sowie eine dosisabhängige Dämpfung der durch Amphetamin gesteigerten Aktivität. Außerdem konnten sie an Mäusen nachweisen, daß das P. dosisabhängig den durch Nikotin induzierten Tremor vermindern bzw. unterdrücken kann. Diese Autoren nehmen an, daß das P. einen von der beta-adrenolytischen Wirkung unabhängigen Effekt auf das ZNS hat. In dieser Ansicht sehen sie sich bestärkt durch die Befunde von GRANA u. SOSSI (77), wonach der Beta-Rezeptoren-Blocker Dichlorisoproterenol anregend und nicht antikonvulsiv wirkt. Während SINGH und Mitarbeiter den Effekt des P. auf den Nikotin-induzierten Tremor beschrieben, untersuchten mehrere andere Autoren die Wirkung auf den experimentell durch Tremorin bzw. Oxotremorin hervorgerufenen Tremor. Zuerst zeigten JACOBI (93) sowie AGARWAL u. BOSE (2), daß P. ein wirksames Mittel gegen diese Art

*Im folgenden Abkürzung Propranolol: P.

von Tremor ist. COX u. POTKONJAK (48) bestätigten dieses Ergebnis ebenso wie LESLIE u. Mitarbeiter (111), die eine bessere Wirkung gegenüber Tremorin als gegenüber Oxotremorin fanden. Dies kann im Zusammenhang mit der Auffassung von STERN, BASAGIC u. BULJUBASIC (177) gesehen werden, wonach Beta-Adrenolytika den Tremorin-bedingten Tremor durch Hemmung der Oxydation des Tremorins zu Oxytremorin unterdrücken. Einen weiteren zentralen Effekt zeigten SINHA u. Mitarbeiter (175) auf, indem sie eine zentral muskelrelaxierende Wirkung des P. feststellten. Diesen Effekt schrieben sie der lokalanaesthetischen Wirkung des Stoffes zu. Bevor darauf eingegangen wird, welche Einflüsse das P. auf die Peripherie und besonders auf den neuromuskulären Apparat ausübt, sei noch auf die Befunde von LAVY u. STERN (110) hingewiesen. Nach tierexperimentellen Untersuchungen gelangten sie zu dem Ergebnis, der Bradykardie-auslösende Effekt des P. sei zum Teil zentraler Natur. Sie nahmen dabei eine antagonistische Wirkung des P. auf die Katecholamine im Gehirn an.

Im peripheren Nervensystem kann P. unter bestimmten Bedingungen die Reflexzeit steigern, was FEJER (62) sowie MARSDEN u. Mitarbeiter (127) anhand der ASR-Reflexzeit zeigten. Eingehende Untersuchungen über die Beeinflussung des neuromuskulären Apparates durch P. führte USUBIAGA (187) durch. Er verwandte bei seinen Experimenten ein Nerv-Muskel-Präparat (M. soleus) der Katze. Dabei stellte er nach intra-arterieller Applikation von Propranolol oder

Pronethalol eine kurzfristige neuromuskuläre Blockade fest. Wenn er vor der intravenösen Gabe von Succinylcholin Propranolol verabreichte, konnte er einerseits die initialen, stimulierenden Effekte des Succinylcholins (Fibrillieren usw.) unterdrücken, andererseits wurde die Dauer der neuromuskulären Blockade verlängert. Zum Wirkungsmechanismus meinte USUBIAGA, die neuromuskulären Wirkungen von P. und Pronethalol seien hier unabhängig von der beta-adrenolytischen Wirkung. Vielmehr komme der lokalanaesthetische Effekt zur Geltung. Zur gleichen Auffassung kamen LILLEHEIL u. ROED (113), die ihre Untersuchungen an einer N. phrenicus-Zwerchfell-Präparation der Ratte durchführten. Sie fanden eine durch P. bedingte Hemmung direkt und indirekt bewirkter tetanischer Kontraktionen und einen postsynaptischen, curareartigen Effekt. Nach Vorbehandlung mit Neostigmin blockierte Propranolol Einzelkontraktionen. Als Grund dafür wurde eine Reduktion der Transmitterfreisetzung angenommen. Die Ergebnisse der ausführlichen Arbeiten von USUBIAGA sowie LILLEHEIL und ROED lassen sich gut mit den Befunden anderer Autoren vereinbaren. BOWMAN u. RAPER (29) wiesen auf die durch Propranolol bedingte Dämpfung der Endplatten-Depolarisation durch Succinylcholin hin, was sie ebenfalls auf die lokalanaesthetische Wirkung zurückführten. WISLICKI u. ROSENBLUM (197) erkannten, daß P. den neuromuskulären Block, hervorgerufen durch depolarisierende Substanzen, zu verstärken vermag, und schließlich stellten

EAKINS u. KATZ (58) fest, daß P. die Fähigkeit des Succinylcholins vermindert, eine Kontraktur der extraoculären Muskeln auszulösen. STJARNE u. LISHAJKO (178) wiesen durch in-vitro-Untersuchungen nach, daß das P. hemmend in die Noradrenalin-Synthese eingreift. Dies ist hinsichtlich der wichtigen Rolle, die die Katecholamine im ZNS spielen, von Bedeutung.

Eine wichtige Funktion des P. im Stoffwechsel ist die Verminderung des cyclischen 3,5-AMP, u. U. ist die Adenylcyclase sogar mit dem Beta-Rezeptor identisch (96).

Pharmakokinetik

P. wird im Körper verhältnismäßig rasch umgesetzt. Für die orale Gabe wurde lange eine Halbwertzeit von ca. 2 Stunden angegeben (119). Es wurde daher empfohlen, die Tagesdosis auf vier Einzeldosen zu verteilen (120). Lediglich 10 % des P. werden unverändert über die Niere ausgeschieden, der Rest wird durch Seitenkettenoxydation und Ringhydroxylierung, bei der das noch beta-adrenolytisch wirksame 4-Hydroxypropranolol entsteht, abgebaut. Im Harn erscheinen dann die Glucuronide der einzelnen Metaboliten (25). Den Verteilungsmodus des P. im Körper untersuchten MASUOKA u. HANSSON (136). Dabei stellten sie u. a. fest, daß es leicht die Blut-Hirnschranke passiert und vom ZNS aufgenommen wird. Dies steht im Einklang mit den Befunden von LESZKOVSKY u. TARDOS (112) sowie LAVY u. STERN (110).

Therapeutische Anwendung

Das P. fand in den letzten Jahren umfangreiche therapeutische Anwendung in der inneren Medizin. Die wichtigsten Indikationen sind (nach LYDTIN 119):
Hyperkinetisches Herzsyndrom - essentielle Hypertonie - Angina pectoris - Herzrhythmusstörungen - Subvalvuläre Aortenstenose - Phäochromocytom - Hyperthyreose.
Über die Anwendung des P. beim essentiellen Tremor wurde eben bereits berichtet. Auf weitere mögliche Indikationen von neurologisch-psychiatrischer Seite sei noch hingewiesen. RABKIN u. Mitarbeiter (154), BEKES u. Mitarbeiter (19) sowie WYKES (199) beobachteten bei Patienten mit Migräne, die aus internistischer Indikation mit P. behandelt wurden, nebenbei eine deutliche Besserung der Migräne. WEBER u. REINMUTH (193) führten eine Doppelblindstudie mit P. bei Migräne-Patienten durch und kamen zu dem Ergebnis, daß es ein wirkungsvolles Mittel gegen Migräne ist. Sie wurden durch WIDEROE u. VIGANDER (195) bestätigt. Auf dem Gebiet der Psychiatrie berichteten verschiedene Autoren (8, 9, 10) über den erfolgversprechenden Einsatz des Propranolols bei Psychosen, wobei das Präparat z. T. im Gramm-Bereich dosiert wurde.

Kontraindikation und Nebenwirkungen

Die Kontraindikationen für das P. ergeben sich aus den typischen Wirkungen einer Beta-Rezeptoren-Blockade. So verbietet eine manifeste Herzinsuffizienz die Anwendung eines Beta-Adrenolytikums, da ein insuffizientes Herz auf den adrenergen Antrieb angewiesen ist, bzw. dem P. eine negativ inotrope Wirkung zukommt (119). Eine latente Herzinsuffizienz kann deshalb unter der Therapie mit P. manifest werden (120). Höhergradige AV-Blockierungen stellen ebenfalls eine Kontraindikation dar, ebenso ausgeprägte Bradykardien, da P. die Frequenz des Sinusknotens um 5-20 % reduziert (24, 60, 71, 119). Da Beta-Rezeptoren-Blocker schon bei Gesunden den Atemwegswiderstand erhöhen (122), ist P. bei obstruktiven Atemwegserkrankungen absolut kontraindiziert. Als weitere Kontraindikationen nennt LYDTIN (119, 120) Neigung zu Hypoglykämien, Diabetes mellitus, Schock, Azidose und Narkosen. Vorsicht ist außerdem bei stärkerer Hypotonie geboten, da P. einen deutlichen Blutdruckabfall bedingen kann (119). An zumeist unspezifischen Nebenwirkungen können auftreten (60, 119, 120): Schwindelgefühl, Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Paraesthesien, Sehstörungen, Mundtrockenheit, Pollakisurie, Exanthem und Konjunktivitis. LYDTIN (119) weist darauf hin, daß das P. nur relativ selten wegen auftretender Nebenwirkungen abgesetzt werden muß. Voraussetzung sei jedoch die genaue Beachtung der Kontraindikationen.

DIE KATECHOLAMINE UND DEREN ANTAGONISTEN BEI TREMOR

Über die Beeinflussung verschiedener Arten von Tremor durch Katecholamine ist sowohl aufgrund von klinischen als auch von experimentellen Untersuchungen berichtet worden.
Schon 1949 teilten GAY u. LONG (70) ihre Beobachtung mit, daß Isoprenalin als Nebenwirkung einen Tremor hervorrufen kann. BOWMAN u. Mitarbeiter (31) wiesen auf den durch sympathomimetische Bronchodilatatoren bedingten Tremor hin und kürzlich sahen GIESEN u. ILLIG (73) nach Applikation des neuen Beta-Rezepteren-Stimulators Terbutalin das Auftreten von Muskelzittern. Für uns ist vor allem interessant, wie die Rolle der Aktivität der Beta-Rezeptoren beim Tremor eingeschätzt wird.
Die Arbeitsgruppe um MARSDEN teilte nach eingehenden Untersuchungen mehrfach mit (66, 123, 124), daß die intravenöse Gabe von Adrenalin den physiologischen Tremor bei Normalpersonen verstärkt. Wurde vorher jedoch Propranolol verabreicht, blieb dieser Effekt aus (123). FOLEY, MARSDEN u. OWEN (66) gaben zunächst Adrenalin oder Isoprenalin intraarteriell und stellten eine dosisabhängige Steigerung des Tremors fest. Wurde vor der jeweiligen Injektion der Alpha-Rezeptoren-Blocker Phenoxybenzamin i.a. appliziert, trat die gleiche Verstärkung des Tremors ein. Aus diesen und den Befunden der vorhergehenden Arbeit zogen sie den Schluß, daß die Verstärkung des physiologischen Tremors durch Adrenalin auf einer Stimulation

der peripheren Beta-Rezeptoren beruht. Durch weitere Versuchsergebnisse untermauerte die Arbeitsgruppe um MARSDEN diese Ansicht (124): Wenn selektiv an einem Arm eine Beta-Rezeptoren-Blockade mit Propranolol durchgeführt wurde, konnte die Verstärkung des Tremors durch Adrenalin an diesem Arm verhindert werden. Mit (+)-Propranolol, das kaum beta-adrenolytisch wirkt, gelang dies nicht. Wurde Adrenalin intraarteriell am Arm injiziert, wurde lediglich an diesem Arm der Tremor gesteigert, der andere Arm blieb unbeeinflußt. Bei einer Pat., bei der wegen tumoröser Infiltration des Armplexus das sensorische Feedback nach operativer Unterbrechung des Reflexbogens aufgehoben worden war, führte eine beta-adrenerge Stimulation mittels Epinephrin auch zu einer Verstärkung des Tremors am deafferentierten Arm (125). Daraus wurde gefolgert, daß die Katecholamine hier unabhängig von der Funktion des Reflexapparates (bzw. der Muskelspindeln) wirken. Nachdem MARSDEN u. Mitarbeiter (124) bereits die Vermutung geäußert hatten, daß die Beta-Rezeptoren auch bei der Genese verschiedener metabolischer Tremor-Arten eine Rolle spielen, zeigten MARSHALL u. SCHNIEDEN (134), daß das Adrenalin verschiedene Arten von Tremor steigern kann. So sahen sie bei allen untersuchten Personen mit E. T. eine Steigerung der Symptomatik. Den stärksten Effekt beobachteten sie jedoch beim Tremor des Morbus Parkinson. Insgesamt kamen sie zu der Ansicht, daß das Adrenalin entweder von vornherein in der Pathogenese des Tremors eine Rolle spielt oder daß der durch Adrenalin bedingte

Tremor einfach dazukommt. BARCROFT u. Mitarbeiter (15) hatten schon 1952 nachgewiesen, daß der Tremor bei Morbus Parkinson durch Adrenalin verstärkt wird. Dieser Befund wurde später auch von CONSTAS (44) bestätigt, der den Einfluß des Adrenalins auf den Parkinson-Tremor auf eine zentrale Wirkung (auf die Formatio reticularis des Hirnstamms) zurückführte. OWEN u. MARSDEN (149) sowie MARSDEN u. OWEN (126) wiesen nach, daß die Zunahme des Parkinson-Tremors nach Adrenalin ausbleibt, wenn vorher Beta-Rezeptoren-Blocker (z.B. Propranolol) gegeben werden; HERRING (86) stellte fest, daß die i.v. Gabe von Pronethalol den Parkinsen-Tremor reduziert.
Mehrfach wurde auch der Tremor bei Hyperthyreose untersucht. Hierbei muß angemerkt werden, daß das Trijodthyronin auch beim Gesunden zu einer Steigerung des physiologischen Tremors führt (117). Zuerst berichteten MARSDEN, GIMLETTE u. Mitarbeiter (127), daß das Propranolol bei Hyperthyreose die Tremoramplitude herabsetzt. Später kamen GROSSMANN u. Mitarbeiter (80) zu dem gleichen Ergebnis.

Der experimentell durch Tremorin erzeugte Tremor läßt sich ebenfalls durch Propranolol beeinflussen. LESLIE u. Mitarbeiter (111) untersuchten mehrere Beta-Rezeptoren-Blocker hinsichtlich ihrer Wirkung auf diesen Tremor und fanden, daß das Propranolol sich am wirksamsten zeigte. Auch AGARWAL u. BOSE (2), JACOBI (93), STERN u. Mitarbeiter (177), sowie COX u. PONTKONJAK (48) berichteten über diesen Effekt

des Propranolols.
Es ist nun der Versuch gemacht worden, die gewonnenen Erkenntnisse über die Beziehung von Tremor und Katecholaminen bzw. deren Antagonisten für die Therapie nutzbar zu machen. Dies geschah erst relativ spät, obwohl BARCROFT u. Mitarbeiter (15) bereits 1952 anregten, den Parkinson-Tremor versuchsweise mit Beta-Rezeptoren-Blockern zu behandeln. Über die bisherigen Erfahrungen bezüglich der Anwendung des Propranolols beim E.T. ist oben schon berichtet worden. Zu der Frage, ob beta-adrenolytische Substanzen zur Behandlung des Tremors beim Morbus Parkinson geeignet sind, wurden unterschiedliche Ansichten geäußert. OWEN u. MARSDEN (149) ermittelten als erste einen günstigen Einfluß des Propranolols auf den Parkinson-Tremor. Zum gleichen Resultat gelangten auch ABRAMSKY u. Mitarbeiter (1) sowie KISSEL u. Mitarbeiter (104), die eine Kombination von L-Dopa und Propranolol anwandten, außerdem GILLIGAN, VEALE u. Mitarbeiter (75). STRANG (179) und VAS (188) konnten dagegen keinerlei Effekt des Propranolols auf den Parkinson-Tremor finden. JACKSON u. Mitarbeiter (92) sowie THOMPSON (185) verordneten einen anderen Beta-Rezeptoren-Blocker, das Oxprenolol, und sahen darunter eine Besserung der Symptomatik.
Schließlich sei noch erwähnt, daß das Propranolol auch gegen den Lithium-bedingten Tremor eingesetzt wurde (65, 102, 103).

DIE TREMORMESSUNG

Sowohl die qualitative als auch die quantitative Analyse des Symptoms Tremor gestaltet sich recht schwierig. Drei verschiedene Wege bieten sich dabei an: beobachtende Methoden, indirekte und direkte Registrierung (Messung). Die beobachtenden Methoden haben die klinische Beurteilung zur Grundlage und enthalten deshalb eine subjektive Komponente, obwohl die Methode durch photographische und filmische Dokumentation verfeinert wurde (13, 12, 53, 56), und außerdem Handschrift sowie das Zeichnen bestimmter geometrischer Figuren mitbeurteilt werden können. Bei der indirekten Tremor-Registrierung führt der Patient eine mehr oder weniger komplexe Tätigkeit aus, deren Ergebnis vom Ausmaß des Tremors abhängt. Hierfür sollen zwei Beispiele genannt werden. STEINBRECHER (176) legte seinen Patienten einen Testbogen vor, der in unregelmäßigen Abständen kleine Kreise zeigte, deren Zentren mit einer Zirkelspitze getroffen werden sollten. Gewertet wurde die Anzahl der in der Testzeit korrekt getroffenen Kreise. GEREB (72) benutzte eine Stahlblechplatte mit einer eingefrästen Schlangenlinie, die der Patient mit einem Stift zu durchfahren hatte, wobei die Anzahl der Berührungen der Seitenwände gewertet wurde.

Die vergleichsweise günstigsten Ergebnisse liefert jedoch die direkte Registrierung bzw. Messung des Tremors, wofür mehrere Methoden zur Verfügung stehen. RANDALL u. STILES (157)

wiesen darauf hin, daß kein Registriersystem für alle Zwecke angewandt werden kann. Bei der Auswahl der Meßmethode muß berücksichtigt werden, ob qualitative oder lediglich quantitative Analysen beabsichtigt sind, mit welcher Frequenz an dem zu messenden Körperteil zu rechnen ist (165) und welche Form des Tremors vorliegt. Ein weiteres Problem ist die Tatsache, daß durch das Anbringen eines Tremoraufnehmers an einem Körperteil während der Messung die eigentliche Meßgröße verändert wird. Dies folgt auch aus den Befunden von HALLIDAY u. REDFEARN (82) sowie STUART u. Mitarbeitern (181), wonach die Tremoramplitude durch Belastung eines Körperteils (z. B. mit einem Tremoraufnehmer) verändert wird. Der physiologische Tremor zeigt dabei eine Zunahme der Amplitude, wogegen beim Kältezittern und beim Tremor des Morbus Parkinson eine Abnahme der Amplitude erfolgt (181). Eine frühe Methode der Tremormessung wurde von Marey Mitte des 19. Jahrhunderts angegeben (33); hierbei wurde eine Registriertrommel benutzt. Diese Methode, nach WACHS u. BOSHES (190) für genaue Aussagen ungeeignet, wurde zuletzt 1951 von BOVET u. LONGO (28) angewandt.
Grundsätzlich kann der Tremor durch vier Parameter gemessen werden, nämlich Kraft, Weg, Geschwindigkeit und Beschleunigung (156). Dafür stehen unterschiedliche Apparaturen zur Verfügung, u. a. Dehnungsmeßstreifen, Induktionsaufnehmer, Lautsprecher und Photozelle. Ein ausführlicher Vergleich verschiedener Tremoraufnehmer wurde

von SÄLZER (165) durchgeführt. MARSHALL u. WALSH (130) vertraten ebenso wie WACHS u. BOSHES (190) die Ansicht, daß die Messung der Beschleunigung am vorteilhaftesten ist. So wurde der Tremor von den meisten Autoren auch accelerometrisch gemessen, wobei im einzelnen unterschiedliche Versuchtsanordnungen benutzt wurden (3, 6, 27, 41, 42, 47, 66, 68, 125, 126, 127, 129, 130, 132, 139, 140, 149, 152, 196).

Besonders günstig für die accelerometrische Tremormessung ist die Verwendung von piezoelektrischen Kristallen, da diese einerseits eine recht genaue Wiedergabe des Tremorablaufs ermöglichen und andererseits damit relativ leichte Tremoraufnehmer zu konstruieren sind, die die Trägheit des betreffenden Körperteils nur wenig beeinflussen (33). RUSHWORTH u. WILLISON (163) benutzten 1960 ein piezoelektrisches Kristall zur Registrierung feiner Bewegungen. Später berichteten AGNOLI u. Mitarbeiter (4,5) wiederholt über ihre Tremormessungen mittels eines piezoelektrischen Accelerometers. Kürzlich verwandten SCOPA u. Mitarbeiter (168) dieselbe Methode.
Recht zuverlässige Befunde liefert außerdem die optische Tremorregistrierung. Zuerst kam HOLMES (91) auf den Gedanken, optische Hilfsmittel einzusetzen. Er befestigte eine Lichtquelle an dem betreffenden Körperteil und photographierte dann im abgedunkelten Raum. HALLIDAY u. REDFEARN (82, 83) sowie COOPER, HALLIDAY u. REDFEARN (46) und REDFEARN (158)

verwandten erstmals Photozellen. Bei der Messung z.B. eines Fingertremors wurde der Finger in einen Lichtstrahl gehalten, der auf eine Photozelle ausgerichtet war. Der große Vorteil dieser Methode besteht darin, daß kein Instrument an dem zu messenden Körperteil angebracht werden muß. In Abwandlung dieser Versuchsanordnung befestigten VAN BUSKIRK u. FINK (38) eine Lichtquelle auf dem Finger, gemessen wurde auch hier mit einer Photozelle.
Auch mittels der Elektromyographie kann eine Registrierung eines Tremors erfolgen. LIPPOLD, REDFEARN u. VUCO (115) gaben 1957 diese Möglichkeit an. Später benutzten CALNE (40) und kürzlich ANDREWS u. Mitarbeiter (6) sowie NILSSON u. SILVERSKIÖLD (147) diese Methode. Während STEINBRECHER (176) meint, die Elektromyographie sei die genaueste Methode der Tremorregistrierung, kamen WACHS u. BOSHES (190) zu der Ansicht, das EMG gebe nicht in allen Fällen das wahre Bild des Tremors wieder.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Auswahl der Patienten:

Die insgesamt 20 Pat., die von uns wegen ihres E. T. mit Propranolol behandelt wurden, entstammen dem Krankengut der Neurologischen Universitätsklinik am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin (1970-1973).
Zunächst stellten wir eine Vorstudie an, bei der 4 Patienten mit Propranolol behandelt wurden. Nach dieser Voruntersuchung wurde eine systematische Studie durchgeführt, und zwar anhand der Behandlung von 16 weiteren Patienten.
Die Auswahl der Pat. erfolgte nach einer gründlichen neurologischen und internistischen Untersuchung, deren Ergebnis auf standardisierten Anamnese- und Untersuchungsbögen dokumentiert wurde. Es wurde kein Pat. in die Hauptstudie aufgenommen, bei dem das Manifestationsalter des Tremors jenseits des 60. Lebensjahres lag. Bei der neurologischen Untersuchung wurde genauestens auf die Abgrenzung des E. T. von anderen neurologischen Krankheitsbildern geachtet. Insbesondere wurde verlangt, daß keinerlei Zeichen eines hypokinetisch-hypertonen Syndroms vorlagen, desgleichen keine cerebellären Symptome sowie kein Hinweis auf Morbus Wilson. Abgesehen von der nach der Literatur (49, 84, 109, 161, 182) gerechtfertigten Annahme, daß der E. T. in Verbindung mit Torsionssymptomen auftreten kann, sahen wir den E. T. ansonsten als monosymptomatisches Leiden an und wählten entsprechende Auswahlkriterien. Außerdem fanden keine Pat. Berücksichtigung, bei denen der Verdacht auf eine

Hyperthyreose, auf Stoffwechselkrankheiten (besonders Diabetes mellitus und Leberfunktionsstörungen), psychogene Störungen sowie Alkohol- oder Medikamentenabusus bestand. Weiterhin suchten wir bei der internistischen Untersuchung, zu der ein Elektrokardiogramm gehörte, nach eventuellen Kontraindikationen gegen eine Anwendung des Propranolols, und zwar nach manifester Herzinsuffizienz, AV-Blockierungen, starker Bradykardie, extremer Hypotonie, obstruktiven Atemwegserkrankungen (besonders Asthma bronchiale) sowie Leber- oder Niereninsuffizienz. Ebenso galt Gravidität als Kontraindikation. Pat., bei denen eine latente Herzinsuffizienz vorlag, wurden vor der Studie digitalisiert.

Behandlungsplan

Die Pat., die im Rahmen der Voruntersuchung mit Propranolol behandelt wurden, erhielten das Präparat in der Regel anfangs in einer Dosierung von 60 mg/die.
Für unsere systematische Studie stand das Propranolol in Form von 10 mg- und 40 mg-Tabletten des Handelspräparates Dociton (der Firma ICI / Rhein-Pharma) zur Verfügung, außerdem wurden Placebo-Tabletten verwandt, die äußerlich und hinsichtlich anderer Eigenschaften (z. B. Brechbarkeit) identisch mit den 40 mg-Tabletten des Handelspräparates waren.

Die Pat. wurden angehalten, während der Untersuchung keine anderen Medikamente, die u. U. eine Beeinflussung des Tremors bewirken können, einzunehmen,

insbesondere keine Sedativa. Die vereinzelt von den behandelnden Hausärzten vorher verordneten Antiparkinsonmittel wurden vor der Therapie mit Propranolol abgesetzt.

Bei der Erstvorstellung erfolgte die oben beschriebene klinische Untersuchung einschließlich Elektrokardiogramm. Nach der ersten Wiedervorstellung nach einer Woche wurde mit der Behandlung begonnen. Wir führten die Einstellung auf das Propranolol in ansteigender Dosierung durch: am ersten Tag 2 x 10 mg, dann eine Woche lang 4 x 10 mg/die. Danach jeweils für eine Woche 4 x 20 mg/die (ansteigend über 3 x 20 mg pro Tag), Blindversuch mit 4 x 20 mg Placebo und erneut 4 x 20 mg der Wirksubstanz. Bei einem Teil der Pat. (6 Fälle) wurde die Dosis anschließend noch für eine Woche auf 3 x 40 mg erhöht. Nach jedem Wochenabschnitt der Studie führten wir eine Kontrolluntersuchung einschließlich Tremormessung durch. Etwa auftretende Nebenwirkungen (spezifischer und unspezifischer Art) unter der Gabe von Propranolol wurden bei den Wiedervorstellungen an Hand eines einheitlichen Fragebogens festgehalten, bei der klinischen Untersuchung wurde besonders auf allfällige Störungen seitens des kardiovaskulären Systems geachtet, nötigenfalls eine elektrokardiographische Kontrolle veranlaßt. (Zum Ablauf der Studie siehe auch Tab. 1, S. 50).

Tabelle 1: Ablauf der Studie

Erstuntersuchung und Tremormessung		(Meßwert 0)
1. Woche: Ohne Therapie	danach	TrM.(Meßwert A)
2. Woche: 4x10 mg Prop./die	"	TrM.(Meßwert B)
3. Woche: 4x20 mg Prop./die	"	TrM.(Meßwert C)
4. Woche: 4x20 mg Plac./die	"	TrM.(Meßwert D)
5. Woche: 4x20 mg Prop./die	"	TrM.(Meßwert E)
6. Woche: 3x40 mg Prop./die	"	TrM.(Meßwert F)

(Abkürzungen: TrM: Tremormessung; Prop.: Propranolol; Plac.: Placebo)

Auswertung

Zur Beurteilung der Wirksamkeit des Propranolols auf den E.T. zogen wir die Angaben des Pat., unsere eigenen klinischen Beobachtungen sowie die objektive Tremorregistrierung heran.
Bei den wöchentlichen Wiedervorstellungen hatte der Pat. das Verhalten seiner Tremorsymptomatik in das einfache folgende Schema einzuordnen: Tremor aufgehoben (bzw. von physiologischem Ausmaß) - gebessert - unverändert - schlechter.
Die gleiche Klassifizierung nahmen wir unsererseits nach dem klinischen Eindruck vor. Die Ergebnisse wurden auf standardisierten Untersuchungsbögen festgehalten.
Die erste Messung des Tremors wurde jeweils bei der Erstuntersuchung des Pat. angestellt, um den Pat. mit der Meßanordnung vertraut zu machen. Der dabei gewonnene Meßwert (Meßwert 0) blieb bei der späteren Auswertung unberücksichtigt.
Bei jeder der wöchentlichen Kontrollen wurde der Tremor gemessen, so daß wir für jede Behandlungs-

phase einen Meßwert erhielten (Meßwerte A-E bzw. F).

Meßmethode

Die objektive Registrierung des Tremors erfolgte unter Ausnutzung des piezoelektrischen Effektes (siehe auch Kapitel "Tremormessung", S. 43). Der piezoelektrische Effekt besteht in der Fähigkeit gewisser Kristalle (z. B. Quarz), bei mechanischer Belastung elektrische Ladungen entstehen zu lassen, die der erzeugenden Kraft proportional sind. Unser Piezo-Kristall war eingebaut in eine flache, zylindrische Metallkapsel von 19 mm Durchmesser und 9 mm Höhe sowie einem Gewicht von 20 g. Von dem piezoelektrischen Tremoraufnehmer führte eine Zuleitung zu einem Verstärker. Die derart verstärkten Impulse wurden bei jeweils konstanter Einstellung mit einem Elektroencephalographen (der Firma Schwarzer GmbH) aufgezeichnet. An diesem Gerät konnten bei der Ableitung zwei Verstärkungsstufen gewählt werden (Stufen I und II), deren Empfindlichkeit im Verhältnis von 1:2 stand (1 mm Ausschlag entsprechend 1/60 mV bzw. 1/120 mV). Lediglich bei zwei Pat. (H. S. und G. M.) wurde die Verstärkungsstufe II gewählt. Die Laufgeschwindigkeit des Gerätes betrug bei fortlaufender Registrierung 500 mm/min.
Unsere Meßmethode gestattete bei jeweils gleichen Meßbedingungen gute quantitative Aussagen, für qualitative Untersuchungen ist unsere Methode nur bedingt verwertbar, was bei unserer Fragestellung jedoch irrelevant war.

Durchführung der Messung

Die Messung erfolgte in einem ruhigen, abgeschirmten Raum. Der Pat. setzte sich in einen bequemen Sessel mit breiten Armlehnen. Wir leiteten den Tremor von der Hand ab, die nach dem klinischen Eindruck die stärkere Symptomatik bot, ansonsten bei seitengleicher Ausprägung des Tremors von der linken Hand. Der Unterarm wurde aufgelegt, so daß die Hand von der Höhe der Articulatio radiacarpea frei gehalten wurde. Der Pat. wurde aufgefordert, Hand und Finger locker ausgestreckt zu halten. Wir befestigten den Tremoraufnehmer jeweils zwischen den Interphalangealgelenken des Mittelfingers der betreffenden Hand. Der Tremor wurde dann fortlaufend registriert (s. Abb. 1).

Abb. 1

Die einzelnen Meßwerte gewannen wir durch Bestimmung der mittleren Tremoramplitude aus einem Intervall von jeweils 15 sec. Wir verwerteten die in den ersten 5 sec. nach Beginn der Tremorregistrierung geschriebene Ableitung nicht, da sich erfahrungsgemäß nach anfänglichen Schwankungen nach dieser Zeit eine konstante Haltung der Hand seitens des Pat. einstellte. Die in Millimeter erhaltenen Meßwerte wären mit der Anzahl der Millivolt, die der Einheit eines Millimeters entspricht, zu multiplizieren, um die Meßwerte der einzelnen Pat. in Millivolt miteinander vergleichen zu können. Der Einfachheit und besseren Übersicht halber verblieben wir jedoch bei der Auswertung bei der Einheit von Millimetern. Die Meßwerte der zwei Pat., bei denen mit der Verstärkungsstufe II abgeleitet worden war, wurden mit dem Faktor 0,5 multipliziert und somit der Größenordnung der übrigen Meßwerte angeglichen.
Neben der quantitativen Analyse bestimmten wir die Tremorfrequenz und registrierten Besonderheiten im Ablauf des Tremors.

Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung der Meßergebnisse wandten wir den Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (Wilcoxon matched pairs signed rank test) für nicht normalverteilte Differenzen an (164).
Dabei gingen wir von einer Prüfung auf dem 5%-Niveau aus.

Angewandt auf unsere Untersuchung bedeutete dieser Test, daß z. B. die Reihe der Meßwerte A (von n=12 Pat.) gegen die Reihe der n Meßwerte B getestet wurde, d. h. es wurde die Nullhypothese geprüft, nach der die Meßwerte A und B der gleichen Grundgesamtheit entstammen. In der Weise wurden die einzelnen Meßreihen gegeneinander ausgetestet. Im einzelnen wurden folgende Prüfungen durchgeführt:

Meßreihe	A	gegen	Meßreihe	B
"	A	"	"	C
"	A	"	"	D
"	A	"	"	E
"	D	"	"	B
"	D	"	"	C
"	D	"	"	E
"	C	"	"	E

Außerdem für n=6:

Meßreihe	C	gegen	Meßreihe	F
"	E	"	"	F

Dabei bedeuten:

Meßreihe A: ohne Therapie
Meßreihe B: nach 4 x 10 mg Propranolol
Meßreihe C: nach 4 x 20 mg Propranolol
Meßreihe D: nach Placebo
Meßreihe E: nach 4 x 20 mg Propranolol
Meßreihe F: nach 3 x 40 mg Propranolol

(S. auch Tab. 1, Seite 50)

KASUISTIK

Voruntersuchung

1.) H.B., 77 J., Rentnerin
Zittern der Hände seit 8 Jahren. Zuletzt auch Kopftremor. Befund: Mittelschlägiger Tremor der Hände, re. stärker als li., darüberhinaus leichter Kopftremor. Unter 3 x 20 mg Propranolol täglich konnte anhaltende Symptomfreiheit erzielt werden.

2.) D.S., 46 J., Laborant
Tremor der Hände, Beine und des Kopfes seit dem 20. Lebensjahr. Jetzt Beeinträchtigung bei der Arbeit. Klinisch feinschlägiger Haltungstremor der Hände, li. stärker als re., außerdem Kopftremor. Wegen relativ niedriger Herzfrequenz in Ruhe vorsichtige Einstellung auf Propranolol. Der Pat. zeigte schließlich bei 3 x 20 mg Propranolol/die eine gute Besserung der Symptomatik, was sich besonders bei seiner Tätigkeit günstig bemerkbar machte. Bei der letzten Kontrolle bestand nurmehr ein Tremor von physiologischem Ausmaß.

3.) S.H., 76 J., Rentnerin
Seit ca. 40 Jahren Tremor der Hände. Mutter und Schwester litten ebenfalls unter derartigem Tremor. Bis auf den ausgeprägten mittelschlägigen Haltungstremor der Hände neurologisch regelrechter Befund. Frau S. wurde auf

3 x 20 mg Propranolol eingestellt. Darunter kam es zu einer wesentlichen Besserung, nach insgesamt viermonatiger Behandlung bezeichnete die Pat. sich selbst als praktisch geheilt.

4.) E.D., 62 J., Rentner
Zunehmendes Händezittern seit 12 Jahren. Neurologisch rechtsbetonter, feinschlägiger Haltungstremor der Hände, leichte Verstärkung bei Intention. Der Tremor verschwand unter der Therapie mit Propranolol, Herr D. benötigte als Dauermedikation lediglich 2 x 10 mg Propranolol täglich.

Hauptstudie

5.) W.B., 40 J., Vertreter
Der Tremor trat vor 4 Jahren auf, und zwar rechtsseitig in Hand und Bein. Die Symptomatik störte besonders bei seiner Tätigkeit als Handelsvertreter. Bei W.B. war auswärts ein Morbus Parkinson diagnostiziert worden. Antiparkinsonmittel hatten keine Hilfe gebracht, unter L-Dopa war im Gegenteil eine Verstärkung der Symptomatik eingetreten. Neurologisch Haltungstremor der Hände, re. deutlich stärker als li., desgleichen Tremor des re. Beines. Kein Hinweis für ein hypokinetisch-hypertones Syndrom. Die Symptomatik verschwand unter 4 x 20 mg Propranolol völlig, lediglich bei stärkerer psychischer Belastung trat noch eine leichte Verstärkung der Symptomatik ein.

6.) M.M., 19 J., Lehrling
Schon in der Kindheit Zittern der Hände. Zeitweise auch Tremor des Kopfes und der Beine. Mutter und Großmutter des Pat. leiden unter der gleichen Symptomatik. Klinisch mitteischlägiger Haltungstremor der Hände, li. stärker als re. Unter 4 x 20 mg Propranolol gab M.M. eine Besserung an, die klinisch nur wenig imponierte.

7.) R.V., 68 J., Rentnerin
Seit ca. 10 Jahren Zittern der Hände, seit 3 Monaten auch der Beine. Mutter und Schwester wiesen ebenfalls einen Tremor auf. Neurologisch grobschlägiger Haltungstremor der Hände, außerdem Zittern des Kopfes und der Beine. Nach 4 x 20 mg Propranolol gab die Pat. eine Besserung der Symptomatik an, klinisch war jedoch kein Effekt eruierbar.

8.) H.S., 48.J., Hausfrau
Im Alter von 25 J. trat ein Zittern der Hände auf. Die Mutter litt unter denselben Beschwerden. Außer dem Haltungstremor der Hände (li. stärker als re.) neurologisch o.B. Nach 4 x 20 mg Propranolol/die war die Symptomatik verschwunden, was unter der Erhaltungsdosis von 4 x 10 mg/die unverändert anhielt. H.S. bemerkte die Einnahme von Placebo wegen der verstärkten Beschwerden selbst.

9.) A.O., 34 J., Angestellte
Seit 5 Jahren Zittern der Hände, seit 6 Monaten gelegentlich auch der Beine. Tante der Pat. mit der gleichen Symptomatik. Bis auf den rechts

betonten feinschlägigen Haltungstremor der Hände kein pathologischer Befund. Nach 4 x 10 mg Propranolol Besserung, nach 4 x 20 mg Beschwerdefreiheit. Klinisch bei der letzten Kontrolle Tremor von physiologischem Ausmaß.

10.) M.W., 57 J., Angestellte
Tremor der Hände seit dem 54. Lebensjahr als störend empfunden, in letzter Zeit auch Zittern der Beine. Vater und Schwester hatten die gleiche Symptomatik. Nach 4 x 20 mg Propranolol Besserung, aber keine völlige Beschwerdefreiheit. Auch unter höherer Dosierung blieb eine Restsymptomatik bestehen.

11.) W.S., 74 J., Rentner
Seit 15 Jahren Hände-Tremor mit starker Behinderung beim Schreiben und Essen. Neurologisch mittelschlägiger Haltungstremor der Hände (li. stärker als re.), außerdem Kopftremor. Unter 3 x 40 mg Propranolol/die gute Besserung der Symptomatik. Unter der Behandlung trat eine AV-Blockierung I. Grades auf, weshalb als Dauermedikation 4 x 20 mg Propranolol/die gewählt wurde. Darunter hielt die Besserung über Monate hinweg an.

12.) K.D., 41 J., Lagerarbeiter
Seit dem 16. Lebensjahr Zittern der Hände und des Kopfes, seit 2 J. auch Tremor der Beine. Außerdem seit Jahren Torticollis spasticus. Neurologisch grobschlägiger, ausgeprägter

Tremor des Kopfes, des Rumpfes sowie aller Extremitäten. Nach li. gerichteter Torticollis spasticus. Internistisch Angina pectoris und Herzinsuffizienz. Unter 4 x 20 mg Propranolol wurde erreicht, daß der Tremor der Hände physiologisches Ausmaß hatte, der Kopftremor dagegen war nur wenig gebessert. Der Torticollis blieb unverändert, außerdem blieb auch der Tremor im li. Bein bestehen. Unter einer höheren Dosierung ließ sich keine weitere Besserung erreichen.

13.) G.M., 32 J., Mechaniker
Tremor der Hände seit der Kindheit, jetzt zunehmende Beeinträchtigung bei der Arbeit. Deutlicher Haltungstremor der Hände (li. stärker als re.). Die Symptomatik verschwend unter der Therapie mit 4 x 20 mg Propranolol völlig. Hatte während der Studie die Einnahme von Placebo selbst an der Verschlechterung bemerkt. Auch nach mehrmonatiger Behandlung hielt der Therapieerfolg, sogar nach Reduktion der Dosis (auf 40 mg täglich), an. Pat. setzte danach von selbst das Propranolol ab, was prompt zu einem erneuten Auftreten des Tremors führte.

14.) E.R., 65 J., Rentner
Seit 8 J. Zittern der Hände, zuletzt auch Befall des Kopfes und der Beine. Der Vater des Pat. litt ebenfalls unter Tremor. Neurologisch mittelschlägiger Haltungstremor der Hände, außerdem Tremor des Kopfes und der Beine. Internistisch Angina pectoris und Herzinsuffizienz. E.R. bekam

als Dauermedikation schließlich täglich 3 x 40 mg Propranolol, wobei der Händetremor physiologisches Ausmaß zeigte und die Symptomatik an Kopf und Beinen verschwunden war.

15.) H. K., 50 J., Mechaniker
Händetremor seit 2 J., neurologisch seitengleicher Haltungstremor der Hände. Unter 4 x 20 mg Propranolol/die verschwand die Tremorsymptomatik völlig.

16.) H. H., 64 J., Rentner
Vor ca. 10 J. Zittern der Hände aufgetreten, das ihn beim Essen und Schreiben außerordentlich behinderte. Neurologisch mittelschlägiger Haltungstremor der Hände (re. stärker als li.), leichte Verstärkung bei Intention. Unter 4 x 20 mg Propranolol täglich wesentliche Besserung. Unter einer Erhaltungsdosis von 160 mg pro Tag ging der Händetremor nicht mehr über das physiologische Ausmaß hinaus. Der Pat. war wieder in der Lage, im Restaurant öffentlich zu essen, was ihm vorher nicht möglich war.

17.) W. S., 57 J., Angestellter
Tremor der Hände seit 2 J. Bis auf den grobschlägigen Haltungstremor der Hände (re. stärker als li.) neurologisch regelrechter Befund. Bei der Einstellung auf Propranolol kam es unter 4 x 20 mg/die zu ausgeprägten Beschwerden (Schwindel- und Unsicherheitsgefühl), gleichzeitig fiel die Sinusfrequenz auf Werte von 50-54/min. ab. Daher Abbruch der

Studie. Die Tremorsymptomatik hatte sich leicht gebessert.

18.) H.C., 71 J., Rentner
Tremor der Hände seit dem 12. Lebensjahr. Der Vater des Pat. hatte seit dem 18. Lebensjahr unter denselben Beschwerden gelitten. Neurologisch mittelschlägiger Haltungstremor der Hände mit leichter Verstärkung bei Intention. Vor Therapiebeginn lag der Ruhepuls bei 68/min mit adäquatem Anstieg bei Belastung. Unter der Einstellung auf Propranolol bahnte sich eine Besserung des Tremors an, gleichzeitig kam es jedoch zu einer Sinusbradykardie (Frequenz unter 50/min) mit deutlichen subjektiven Beschwerden, vor allem Schwindelgefühl. Eine Dauermedikation ließ sich unter diesen Umständen nicht verantworten, das Präparat wurde abgesetzt.

19.) H.S., 57 J., Schweißer
Tremor der Hände seit 20 J. mit starker Beeinträchtigung im Beruf. Der Vater litt ebenfalls unter Händezittern. Klinisch mittelschlägiger Tremor der Hände, sonst neurologisch e.B. Bei der internistischen Untersuchung fiel eine relativ bradykarde Ausgangslage auf, dennoch wurde wegen der starken beruflichen Schwierigkeiten eine Einstellung auf Propranolol versucht. Nachdem zwei Testdosen gut vertragen wurden, Beginn mit 4 x 10 mg/die. Darunter trat eine Sinusbradykardie mit Werten unter 50/min auf, die zum Absetzen des Mittel zwang. Die Wirkung auf den Tremor war wegen der zu kurzen Anwendungsdauer nicht zu beurteilen.

20.) D. N., 64 J., Hausfrau
Seit ca. 6 J. störender Tremor der Hände und auch des Kopfes. Die Mutter hatte dieselben Beschwerden. Neurologisch mittelschlägiger Tremor der Hände und des Kopfes. Nach 4 x 10 mg Propranolol sistierte der Kopftremor, der der Hände war gebessert. Die Pat. brach von sich aus die Studie ab und erschien nicht mehr zur Wiedervorstellung.

Ergebnisse

Das durchschnittliche Manifestationsalter des Tremors lag bei unseren Pat. bei 38,4 Jahren, das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 49,4 Jahren.
Hinsichtlich der Ausbreitung des Tremors auf die verschiedenen Körperteile ergab sich bei den 20 Pat. folgende Verteilung : es waren befallen

20 x die Hände,
8 x der Kopf,
8 x die Beine,
3 x der Rumpf,
1 x der Unterkiefer,
1 x die Stimme.

Bei einem Pat. war die Symptomatik nur einseitig ausgeprägt. Ein anderer Pat. wies neben dem Tremor einen Torticollis spasticus auf.
Die Analyse der Tremorfrequenz zeigte im ganzen ein Spektrum, das von 5/sec bis 10/sec reichte. Betrachtet man die einzelnen Frequenzwerte im Zusammenhang mit dem Alter des betreffenden Pat., ergibt sich insgesamt die Tendenz, daß die Tremorfrequenz vom mittleren Lebensalter (4.-5. Lebensjahrzehnt) an abnimmt. (S. auch Abb. 2). Unter der Behandlung des Tremors mit Propranolol fand sich keine Änderung der Tremorfrequenz.

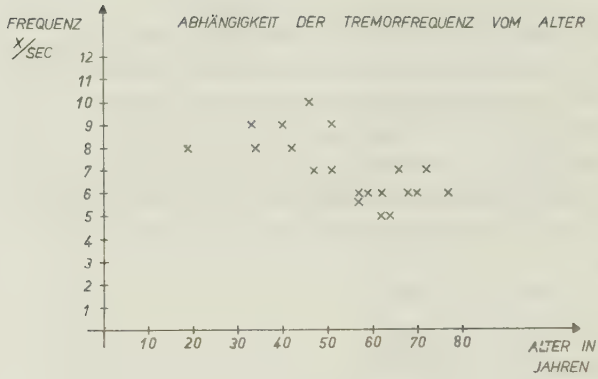

Abb. 2

Bei der Betrachtung des Tremorablaufs und der dazu im einzelnen abgeleiteten Kurvenbilder stellten wir zwei verschiedene Formen fest: zum einen fand sich ein regelmäßiges, wellenförmiges, zum Teil das Bild von gegeneinander gesetzten Spindeln ergebendes Muster, zum anderen ein unregelmäßiges Muster, bei dem die Höhe der einzelnen Amplituden stetig und ungeordnet wechselte (S. Abb. 3) Beide Formen kamen ungefähr gleich häufig vor, eine Beziehung zwischen Form des Tremors und Frequenz bestand nicht. Vier der zwanzig Pat. gaben an, nach Genuß geringer Mengen Alkohol eine kurzfristige Besserung der Tremor-Symptomatik bemerkt zu haben, dagegen gab ein Pat. an, daß sich sein Tremor nach

Alkoholgenuß verschlechtere.
Bei dreizehn Pat. war die Familienanamnese hinsichtlich eines Tremors eindeutig positiv. Eine nähere Analyse der genetischen Zusammenhänge erfolgte im Rahmen dieser Studie nicht.

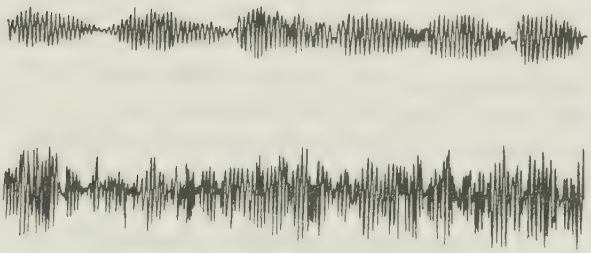

Abb. 3 zeigt die beiden Muster im Tremorablauf. Oben das regelmäßigere, spindelförmige Muster, unten das unregelmäßigere Kurvenbild (Siehe auch Text S. 64).

Ergebnisse der Behandlung mit Propranolol

Bei den vier Pat. der Vorstudie, die mit 3 x 20 mg Propranolol pro die behandelt wurden, konnte eine anhaltende Besserung der Symptomatik erzielt werden; drei Pat. wiesen nurmehr einen Tremor von physiologischem Ausmaß auf. Der Therapieerfolg war bei den vier Pat. anhaltend, in zwei Fällen konnten wir die Dosis des Propranolols reduzieren, ein Pat. kam auf die Dauer mit lediglich 30 mg pro die aus.

In die Hauptstudie wurden insgesamt sechszehn Pat. aufgenommen, zwölf davon beendeten die Studie. Bei drei Pat. mußte das Propranolol wegen auftretender Nebenwirkungen abgesetzt werden, eine Pat. brach die Studie von sich aus ab, nachdem die Tremor-Symptomatik sich gebessert hatte. Damit verblieben für die endgültige Auswertung die Behandlungsergebnisse von zwölf Pat.
Aufgrund unserer klinischen Beurteilung nach der Einnahme von 4 x 20 mg Propranolol pro Tag ergab sich folgendes Ergebnis: der Tremor war in vier Fällen aufgehoben (d.h. es bestand nurmehr ein Tremor von physiologischem Ausmaß), in sieben Fällen gebessert (d.h. der Tremor war entweder geringer oder praktisch aufgehoben und nur noch gelegentlich wieder etwas verstärkt), in einem Fall unverändert und in keinem Falle schlechter. Bemerkenswert dabei war, daß die Eigenbeurteilung der Pat. nur in zwei Fällen von unserer klinischen Beurteilung abwich: eine Pat.

(R.V., 68 J.) bezeichnete ihre Symptomatik als gebessert, obwohl klinisch kein Effekt des Propranolols zu eruieren war. Ein Pat. (K.D., 42 J.) meinte, sein Zustand sei unverändert, während klinisch eine Besserung festzustellen war. K.D. war der Pat., der gleichzeitig einen Torticollis spasticus aufwies. Nach 4 x 20 mg Propranolol war bei ihm der Tremor der Hände deutlich gebessert, während der Kopftremor nur wenig und der Torticollis gar nicht beeinflußt waren.

Zehn der zwölf Pat. gaben nach der Einnahme von Placebo eine Verschlechterung der Symptomatik an, wobei es interessant war, daß vier Pat. von sich aus präzise den dritten Tag nach Beginn der Einnahme von Placebo als den Zeitpunkt bezeichneten, zu dem sie erstmals der Verschlechterung gewärtig wurden.

In sechs Fällen steigerten wir die Dosis des Propranolols nach der Hauptstudie noch auf 3 x 40 mg pro die. Dabei zeigte sich in zwei Fällen klinisch noch eine weitere Besserung der Symptomatik, bei den übrigen Pat. trat keine weitere Besserung ein.

Nach Abschluß der Studie wurden die Pat. unterschiedlich lange nachuntersucht. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bei einzelnen Pat. bis zu zehn Monaten. In keinem Falle wurde klinisch ein Nachlassen der Wirksamkeit des Propranolols beobachtet; der anfangs nach der Einstellung auf 80 bzw. 120 mg Propranolol pro Tag erzielte Effekt blieb bestehen, bei drei Pat. konnte dabei die Erhaltungsdosis auf 40 mg/die reduziert werden.

Nebenwirkungen

Dreimal mußte die Studie wegen unerwünschter Nebenwirkungen des Propranolols abgebrochen werden. In allen drei Fällen trat unter dem Medikament eine Sinusbradykardie mit subjektiven Beschwerden seitens des kardiovaskulären Systems auf. In zwei Fällen (W.S., H.C.) hatte die Sinusfrequenz vor Therapiebeginn bei 68/min gelegen mit adäquatem Anstieg unter Belastung. Der dritte dieser Pat. wies schon vor Behandlungsbeginn eine relative Bradykardie auf, allerdings mit gutem Pulsanstieg unter Belastung. Nach Rücksprache mit dem Internisten wurde bei ihm von vornherein nur unter Vorbehalt eine vorsichtige Einstellung auf Propranolol versucht. Bei einem anderen Pat. trat unter der Dosis von 120 mg/die eine AV-Blockierung ersten Grades auf.
Insgesamt sechs Pat. gaben unter der Einstellung auf Propranolol anfangs einen allgemein sedierenden Effekt an, dabei wurde viermal über leichte Müdigkeit berichtet. Diese unspezifischen Nebenwirkungen waren jedoch in keinem Falle so stark, daß sie sich störend ausgewirkt und eine Dosisreduktion notwendig gemacht hätten. Ein Pat. gab nach der Einnahme von Placebo an, Schweißausbrüche bemerkt zu haben.

Meßergebnisse

Die bei der objektiven Tremorregistrierung gewonnenen Meßwerte (A bis E bzw. F) für jeden einzelnen Pat. sind der Tabelle Nr. 2, S. 70 zu entnehmen. Es wurde zunächst die durchschnittliche Tremoramplitude aller n Pat. nach jedem Behandlungsabschnitt errechnet (Werte $\overline{A}$ bis $\overline{E}$). Der Ausgangswert (also $\overline{A}$) wurde gleich 100 % gesetzt und die anderen Werte darauf bezogen. Dabei ergab sich:

$\overline{A}$ = 6,6 mm	oder	$\overline{A}$ = 100,0 %
$\overline{B}$ = 5,1 mm	"	$\overline{B}$ = 76,9 %
$\overline{C}$ = 4,0 mm	"	$\overline{C}$ = 60,2 %
$\overline{D}$ = 6,3 mm	"	$\overline{D}$ = 94,8 %
$\overline{E}$ = 3,8 mm	"	$\overline{E}$ = 56,9 %

S. auch Abbildungen Nr. 4 u. 5 S. 71.

Die Übersicht zeigt, daß die mittlere Tremoramplitude aller 12 Pat. unter der Einstellung auf Propranolol vom Ausgangswert $\overline{A}$ gleich 100 % über $\overline{B}$ gleich 76,9 % (nach 4 x 10 mg Propranolol/die) auf $\overline{C}$ gleich 60,2 % (nach 4 x 20 mg Propranolol/die) abfällt, nach Placebo erneut auf $\overline{D}$ gleich 94,8 % ansteigt, um nach erneuter Gabe von 4 x 20 mg Propranolol wieder bei $\overline{E}$ gleich 56,9 % zu liegen. Dabei ist vor allem bemerkenswert, daß die Werte $\overline{C}$ und $\overline{E}$, die ja beide die durchschnittliche Tremoramplitude aller Pat. nach der Einnahme von 80 mg Propranolol täglich wiedergeben, eine gute Übereinstimmung zeigen.

MESSERGEBNISSE: TREMORAMPLITUDE IN mm ($\frac{1}{60}$ mV/mm)

PAT.	A ohne Therapie	B 4 x 10 mg Propranolol	C 4 x 20 mg Propranolol	D Placebo	E 4 x 20 mg Propranolol	F 3 x 40 mg Propranolol
1. E. R.	6,0	5,9	4,1	6,3	4,3	2,7
2. R. V.	10,2	10,9	12,5	10,8	10,4	–
3. G. M.	4,5	3,75	2,8	4,65	2,6	–
4. M. M.	3,9	4,0	2,3	4,3	2,6	–
5. H. S.	6,2	2,85	1,9	4,3	2,25	–
6. H. K.	7,2	7,5	3,4	5,1	2,5	–
7. A. O.	4,7	2,0	1,9	4,1	2,3	–
8. W. B.	6,4	4,2	3,3	8,5	3,4	3,6
9. W. S.	4,9	5,7	2,8	5,0	3,0	2,9
10. M. W.	5,2	5,6	5,5	6,9	3,3	2,4
11. H. H.	9,5	5,0	4,2	6,7	4,8	4,7
12. K. D.	10,4	3,5	3,0	8,4	3,6	3,3

Tabelle 2 zeigt die mittlere Tremoramplitude jedes Patienten nach den einzelnen Behandlungsabschnitten. Die Meßwerte von G.M. sowie H.S. sind mit dem Faktor 0,5 multipliziert, da hier mit Verstärkungsstufe II (1mm Ausschlag = 1/120 mV) gemessen wurde.

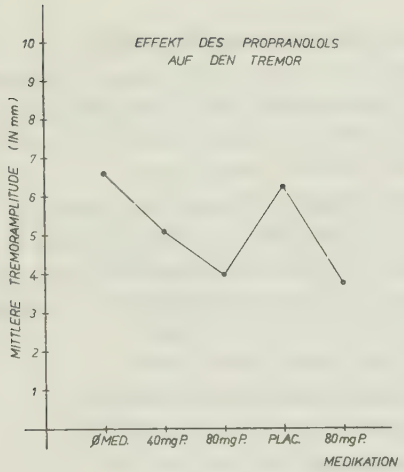

Abb. 4

Abb. 5

Abb. 4 und 5 zeigen die Abhängigkeit der mittleren Tremoramplitude (aller n = 12 Patienten) von der Medikation. In Abb. 4 sind die Absolutwerte angegeben, in Abb. 5 sind die mittleren Tremoramplituden in Prozent vom Ausgangswert $\overline{A}$ = 100 % dargestellt.

Dies spricht für einen gleichmäßig günstigen Effekt des Propranolols.
Bei der statistischen Auswertung, die, wie oben angegeben, nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen durchgeführt wurde, ergab sich folgendes Resultat: Der Tremor war nach der Behandlung mit 4 x 20 mg Propranolol pro die (Meßreihen C und E) auf dem 5%-Niveau signifikant geringer ausgeprägt als vor Therapiebeginn (Meßreihe A) und als unter Placebo (Meßreihe D). Rechnerisch ergab sich sogar eine Signifikanz auf dem 1%-Niveau, wir halten jedoch bei unserer Fallzahl und unserer Meßmethode eine statistische Prüfung auf dem 1%-Niveau nicht für angebracht. Nach der Behandlung mit 4 x 10 mg Propranolol täglich (Meßreihe B) zeigte sich der Tremor weder signifikant geringer als vor Behandlungsbeginn (Meßreihe A), noch signifikant geringer als unter der Einnahme von Placebo (Meßreihe D).

Für die Fallzahl von n = 6 wurde außerdem geprüft, ob die Steigerung der täglichen Propranolol-Dosis von 80 mg (Meßreihen C und E) auf 120 mg (Meßreihe F) noch eine signifikante Besserung des Tremors bringt. Dies war nicht der Fall. Hierbei muß jedoch angemerkt werden, daß die Prüfung nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen gerade von einer Fallzahl von n = 6 an zulässig ist.
Zur Kontrolle prüften wir noch die Meßreihen A und D (vor Therapiebeginn bzw. nach Placebo-Einnahme) gegeneinander, desgleichen die beiden

nach der Einnahme von 80 mg Propranolol/die gewonnenen Meßreihen (C und E), wobei die Nullhypothese jeweils selbstverständlich nicht abgelehnt werden konnte.

Die Ergebnisse der klinischen und statistischen Auswertung zeigen, daß das Propranolol in einer Dosierung von 80 mg pro Tag ein wirksames Mittel gegen den essentiellen Tremor ist.

Diskussion

Unsere Beobachtungen über die nosologischen Eigenheiten des E.T. lassen sich mit den diesbezüglichen Angaben in der Literatur bis auf geringe Ausnahmen gut vereinbaren. Wir fanden bei unseren 20 Pat. lediglich einmal einen unilateralen Befall, MARSHALL (133) und E. CRITCHLEY (49) berichteten dagegen über häufigeres Vorkommen unilateraler Fälle. Die Frage nach unilateralem oder bilateralem Befall erscheint hinsichtlich pathogenetischer Überlegungen insofern relevant, als ein häufiges Auftreten unilateraler Fälle dafür spräche, daß dem E.T. ein umschriebenes pathologisch-anatomisches Substrat zugrunde liegt. Kontrovers sind in der Literatur die Angaben über den Mitbefall der Beine beim E.T.. Wir registrierten bei 8 der 20 Pat. einen Beintremor. Dies steht im Gegensatz zu der Ansicht von LARSSON u. SJÖGREN (109), die einen seltenen Befall der Beine angaben, entspricht jedoch der Häufigkeit, die E. CRITCHLEY (49) bei seinen Pat. feststellte. Nach Durchsicht der Literatur muß man erkennen, daß bezüglich der Pathogenese des E.T. sichere Aussagen noch nicht möglich sind. Erwiesen ist lediglich ein genetischer Faktor, dementsprechend konnten wir bei 13 unserer 20 Pat. eine positive Familienanamnese erheben. Alle übrigen pathogenetischen Überlegungen haben bisher noch hypothetischen Charakter. Wir nehmen mit MARSHALL (133) an, daß der E.T. eine Steigerung des physiologischen

Tremors darstellt und die Störung somit funktioneller Art ist. Diese Annahme ist um so eher berechtigt, als bisher kein pathologisch-anatomisches Substrat für den E.T. gefunden werden konnte (51, 87, 135) und biochemische Untersuchungen fehlen (14).
Die von uns durchgeführte Untersuchung hat ergeben, daß das Propranolol in einer Dosierung von 80 mg/Tag ein wirksames Mittel gegen den E.T. ist, Anlaß für die Studie war u.a. die Tatsache, daß in der Literatur unterschiedliche Ansichten über die Wirksamkeit des Propranolols beim E.T. bestanden. So stimmt unser Ergebnis mit den Befunden einiger Voruntersucher (14, 57, 75, 140, 143, 196) überein, steht jedoch im Gegensatz zu dem Ergebnis von FOSTER u. Mitarbeitern (68), die bei ihren 18 Pat. unter 120 mg Propranolol/die keinen Effekt auf den Tremor feststellen konnten. Auch BALLA (12) sowie SWEET u. Mitarbeiter (182 a) fanden bei ihren Doppelblindstudien keine nennenswerte Wirkung des Propranolols auf den E.T. SCOPA u. Mitarbeiter (168) beobachteten unter Propranolol vereinzelt sogar eine Verstärkung der Symptomatik. Die von uns gewählte und untersuchte Dosierung von 80mg Propranolol täglich liegt unter der von den meisten anderen Autoren angewandten Dosis von 120 mg pro Tag. Unsere Ergebnisse zeigen, daß 80 mg Propranolol pro die in der Regel ausreichen, in vereinzelten Fällen wird man dagegen durch eine Dosiserhöhung (auf 120 mg/die) noch eine weitere Besserung der Symptomatik erreichen können. Dies bedeutet, daß die Einstellung auf das Propranolol

individuell erfolgen muß. Die Verlaufsbeobachtung hat gezeigt, daß mit einem Nachlassen der Propranolol-Wirkung nicht zu rechnen ist, was der Erfahrung von DUPONT (57) entspricht.

Da die pathogenetischen Zusammenhänge beim E.T. ungeklärt sind, bereitet es auch Schwierigkeiten, den günstigen therapeutischen Effekt des Propranolols zu erklären. Vier Möglichkeiten müssen in Betracht gezogen werden, die aus den pharmakologischen Eigenschaften des Propranolols abzuleiten sind: die Wirkung auf den Tremor könnte bedingt sein durch seine spezifische beta-adrenolytische Wirkung in der Peripherie, seine zentralen Effekte, seine Einflüsse auf den neuromuskulären Apparat sowie durch mögliche Eingriffe in den Intermediärstoffwechsel, d.h. biochemische Vorgänge.
Durch pharmakologische Studien ist hinreichend belegt, daß das Propranolol die durch Adrenalin verursachte Steigerung verschiedener Arten von Tremor verhindern kann (66, 123, 126, 149).
Da es erwiesen ist, daß die Steigerung des Tremors durch Adrenalin auf einer Stimulation der peripheren Beta-Rezeptoren beruht (66, 124), erfolgt die Verminderung des Tremors sicher durch die beta-adrenolytische Wirkung des Propranolols.
Diese Zusammenhänge lassen den Schluß zu, daß der günstige Effekt des Propranolols auf den E.T. dadurch bedingt ist, daß es antagonistisch wirkt gegenüber dem endogenen Adrenalin, das ebenso wie appliziertes exogenes Adrenalin einen verstärkenden Einfluß auf die Tremorsymptomatik ausübt.

Obgleich diesem Mechanismus wahrscheinlich die größte Bedeutung zukommt, muß man doch annehmen, daß ein zusätzlicher Effekt auf den Tremor durch die zentralen, und zwar dämpfenden Wirkungen des Propranolols eintritt. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht die Tatsache, daß das Propranolol einen ausgeprägten Effekt auf den durch Tremorin verursachten Tremor aufweist (111), der ja nach BRUMLIK u. MEANS (36) zentral ausgelöst wird, nämlich durch Wirkung des Tremorins auf die mesencephale Formatio reticularis. Hier könnte ein spezifischer, zentraler Effekt des Propranolols zur Geltung kommen. Außerdem ist der Einfluß der zentral dämpfenden Eigenschaften des Propranolols auf den Tremor schon insofern verständlich, als eine zentrale Dämpfung sicher die durch psychische Einflüsse mögliche Steigerung des Tremors vermindert, zumindest z. T. dadurch, daß mittelbar die mögliche streßbedingte Mehrausschüttung körpereigenen Adrenalins verringert wird und somit wieder der oben beschriebene Mechanismus zum Tragen kommt. Daß der sedierende Effekt des Propranolols allein jedoch insgesamt nur eine untergeordnete Rolle bei der Verminderung der Tremorsymptomatik spielen kann, beweist die Tatsache, daß andere Sedativa oder auch Tranquilizer eine ungenügende Wirkung auf den E. T. zeigen (143, 57).

Weiterhin könnte das Propranolol u. U. auch dadurch den Tremor reduzieren, daß es zentral muskelrelaxierend wirkt (173, 175). Unwahrscheinlich erscheint dagegen eine Beeinflussung des E. T. durch die

Wirkungen des Propranolols auf den neuromuskulären Apparat, die nach USUBIAGA (187) sowie LILLEHEIL u. ROED (113) auf der lokalanaesthetischen Eigenschaft des Propranolols beruhen. Wäre dies nämlich der Fall, so müßte auch das ausgeprägt lokalanaesthetisch wirkende (+)-Propranolol (30), das kaum beta-adrenolytisch wirkt (17), den Tremor verringern können. MARSDEN u. Mitarbeiter (124) zeigten jedoch, daß das (+)-Propranolol dazu nicht in der Lage ist.

Die Frage, ob das Propranolol durch seine biochemischen Eigenschaften eine Verminderung der Tremorsymptomatik herbeiführt, muß unbeantwortet bleiben, da biochemische Untersuchungen über den E.T. fehlen (14). Immerhin hemmt das Propranolol die Noradrenalin-Synthese (178), was in Anbetracht der Bedeutung des Katecholaminstoffwechsels im Zentralnervensystem wichtig erscheint.

Zusammenfassung

Die Literatur über den E.T. wurde durchgesehen und besprochen. Dabei zeigte sich, daß die Pathogenese dieses Krankheitsbildes bisher ungeklärt geblieben ist und eine wirksame Therapie lange Zeit nicht bekannt war. Über den Erfolg der Anwendung des Beta-Rezeptoren-Antagonisten Propranolol gegen den E.T. bestanden in der Literatur unterschiedliche Ansichten. Wir führten deshalb anhand der Behandlung von 20 Pat. eigene Untersuchungen über die Wirksamkeit des Propranolols gegen den E.T. durch, davon bei 16 Pat. in Form einer kontrollierten Studie, die einen Blindversuch beinhaltete. Zur objektiven Tremorregistrierung verwandten wir einen piezoelektrischen Tremoraufnehmer. Die Meßergebnisse wurden statistisch ausgewertet.

Unsere Befunde beweisen, daß das Propranolol in einer Dosierung von 80 mg pro Tag zu einer signifikanten Verminderung der Symptomatik des E.T. führt. Nach unseren Erfahrungen erbringt die von uns gewählte tägliche Dosis von 80 mg Propranolol in der Regel einen zufriedenstellenden Effekt, in einzelnen Fällen kann jedoch durch eine Dosiserhöhung (auf 120 mg täglich) noch eine weitere Besserung erzielt werden.

Das bedeutet, daß die Einstellung auf das Propranolol individuell zu erfolgen hat. Bei sorgfältiger Beachtung der Kontraindikationen der Beta-Adrenolytika ist dabei mit ernstlichen Nebenwirkungen nicht zu rechnen.

Eine gänzlich sichere Aussage darüber, durch welchen Wirkungsmechanismus das Propranolol den Tremor beeinflußt, läßt sich nicht treffen. Mit größter Wahrscheinlichkeit führt das Propranolol durch die Blockade der peripheren Beta-Rezeptoren zu einer Verminderung des Tremors, darüber hinaus muß ein zusätzlicher zentraler Mechanismus angenommen werden.

1 ABRAMSKY, O., CARMON, A., LAVY, S.: Combined treatment of parkinsonian tremor with propranolol and levodopa.
J. Neurol. Sci. 14, 491-494 (1971)

2 AGARWAL, S.L., BOSE, D.: A study of the role of brain catecholamines in drug induced tremor.
Brit. J. Pharmacol. 30, 349-353 (1967)

3 AGATE, F.J., DOSHAY, L.J., CURTIS, F.K.: Quantitative measurement of therapy in paralysis agitans.
J. Amer. med. Ass. 160, 352-354 (1956)

4 AGNOLI, A., CASACCHIA, M., RUGGIERI, S., VOLANTE, F., ACCORNERO, N.: Azione dell'amantadina sul tremore parkinsoniano.
Minerva med. 62, 3990 (1971)

5 AGNOLI, A., CASACCHIA, M., RUGGIERI, S., VOLANTE, R., ACCORNERO, N.: Parkinson's tremor, relief by an antiaminic drug (BC 105).
Z. Neurol. 202, 154-158 (1972)

6 ANDREWS, C.J., BURKE, D., LANCE, J.W.: The comparison of tremors in normal, parkinsonian and athetotic man.
J. neurol. Sci. 19, 53-61 (1973)

7 ARONSON, N.J.: Neurophysiology of tremor.
J. Neurosurg. 24, 207-209 (1966)

8 ATSMON, A., BLUM, I., MAOZ, B., STEINER, M., WIJSENBEEK, H.: The short term effects of adrenergic blocking agents in psychotic patients.
Harefuah 79, 20-21 (1970)

9 ATSMON, A., BLUM, J., MAOZ, B., STEINER, M., ZIEGELMAN, G., WIJSENBEEK, H.: The short term effects of adrenergic blocking agents in a small group of psychotic patients: preliminary clinical observation.
Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.) 74, 251-258 (1971)

10 AURIOL, B., PALANDJIAN, N., BORD, M., VALS, A.: Les béta-bloquants en psychiatrie.
Nouv. Pres. med. 21, 1439 (1972)

11 BAINBRIDGE, J.G., GREENWOOD, D.T.: Tranquillizing effects of propranolol demonstrated in rats.
Neuropharmac. 10, 453-458 (1971)

12 BALLA, J.I.: Treatment of essential tremor with propranolol. Lancet 1973 I, 205

13 BARBEAU, A.: L-Dopa therapy in Parkinson's disease. A critical review of nine years experience.
Canad. med. Ass. J. 101, 791-800 (1969)

14 BARBEAU, A.: Traitement du tremblement essentiel familial par le propranolol.
L'Union médicale (Canada) 102, 899-903 (1973)

15 BARCROFT, H., PETERSON, E., SCHWAB, R.S.: Actions of adrenaline and noradrenaline on the tremor in Parkinson's disease.
Neurology (Minneap.) 2, 154-160 (1952)

16 BARLOW, J.S., SCHWAB, R.S.: Mutual limb stabilization in relation to tremor characteristics in parkinsonian and essential or heredofamilial tremor. Neurology (Minneap.) 21, 78-90 (1971)

17 BARRETT, A.M., CULLUM, V.A.: The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias.
Brit. J. Pharmacol. 34, 43-55 (1968)

18 BAUGHMAN, F.A., HIGGINS, J.V., MANN, J.D.:
Sex chromosome anomalies and essential tremor.
Neurology (Minneap.) 23, 623-624 (1973)

19 BEKES, M., MATOS, L., RAUSCH, J., TÖRÖK, E.:
Treatment of migraine with propranolol.
Lancet 1968/II, 980

20 BING, R.: in "Handbuch der inneren Medizin"
Zitiert bei: RIEBOLD, G.: Über die Behandlung des familiären Tremors, der multiplen Sklerose und der Paralysis agitans mit Radix belladonnae Teep.
Münch. med. Wschr. 87, 1183-1184 (1940)

21 BLACK, J.W. CROWTHER, A.F., SHANKS, R.G., SMITH, L.H., DORNHORST, A.C.: A new adrenergic beta-receptor antagonist.
Lancet 1964 I, 1080-1081

22 BLACK, J.W., DUNCAN, W.A.M., SHANKS, H.G.:
Comparison of some properties of pronethalol and propranolol.
Br. J. Pharmac. Chemother. 25, 577-591 (1965)

23 BLACKER, H.M., BERTRAND, C., MARTINEZ, N., HARDY, J., MOLINA-NEGRO, P.: Hypotonia accompanying the neurosurgical relief of essential tremor.
J. nerv. ment. Dis. 147, 49-55 (1968)

24 BOLLINGER, A., GANDER, M., FORSTER, G.: Pulsfrequenz und Leistungsfähigkeit vor und nach Beta-Rezeptoren-Blockade durch Propranolol.
Schweiz. med. Wschr. 95, 1075-1079 (1965)

25 BOND, P.A.: Metabolism of propranolol (INDERAL), a potent, specific beta-adrenergic receptor blocking agent.
Nature (Lond.) 213, 721 (1967)

26 BONN, J.A.; TURNER, P.: D-propranolol and anxiety.
Lancet 1971 I, 1355-1356

27 BOSHES, B.: Measurement of tremor.
J. Neurosurg. 24, 324-330 (1966)

28 BOVET, D., LONGO, U.G.: The action on nicotine-induced tremors of substances effective in Parkinsonism.
J. Pharmacol. exp. Ther. 102, 22-30 (1951)

29 BOWMAN, W.C., RAPER, C.: Effects of sympathomimetic amines on neuromuscular transmission.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 27, 313-331 (1966)

30 BOWMAN, W.C., NOTT, M.W.: Actions of sympathomimetic amines and their antagonists on skeletal muscle.
Pharmac. Rev. 21, 27-72 (1969)

31 BOWMAN, W.C.: Muscle tremor produced by sympathomimetic bronchodilatators.
J. Pharm. Pharmacol. 23, 225 (1971)

32 BRAZIER, M.A.B., BARLOW, J.S.: Correlation analysis of depth recordings from the basal ganglia.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 9, 171 (1957)

33 BRIMBLECOMBE, R.W., PINDER, R.M.: Tremors and tremorgenic agents.
Bristol: Scientechnica Publishers Ltd. 1972

34 BRUMLIK, J.: On the nature of normal tremor.
Neurology (Minneap.) 12, 159-179 (1962)

35 BRUMLIK, J., MIER, M., PETROVICK, M., JENSEN, H.P.: Experimentelle Untersuchungen über eine Form von Ruhetremor an den Extremitäten von gesunden Hunden.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 597-609 (1964)

36 BRUMLIK, J., MEANS, E.D.: Tremorine-tremor, shivering, and acute cerebellar ataxia in the adult and child. A comparative study.
Brain 92, 157-190 (1969)

37 BRUMLIK, J., YAP, C.B.: Normal tremor.
A comparativ study, S. 1-93
Springfield, III.: Thomas 1970

38 VAN BUSKIRK, C., FINK, R.A.: Physiological tremor, an experimental study.
Neurology (Minneap.) 12, 361-370 (1962)

39 VAN BUSKIRK, C., WOLBARSHT, L., STECHER, K.: The non-nervous causes of normal physiologic tremor.
Neurology (Minneap.) 16, 217-220 (1966)

40 CALNE, D.B., LADER, M.H.: Electromyographic studies of tremor using an averaging computer.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 26, 86-92 (1969)

41 CARRIE, J.R.G.: Finger tremor in alcoholic patients.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28, 529-532 (1965)

42 CARRIE, J.R.G., BICKFORD, R.G.: Cardiovascular factors in limb tremor.
Neurology (Minneap.) 19, 116-127 (1969)

43 CHARCOT, J.M.: Encore la chorée chronique. Chorée chronique hémilatérale avec démence chez une femme de 49 ans-quelques remarques à ce propos sur le tremblement héréditaire et le tremblement sénile.
In: Lecons du Mardi à la Salpêtrière. Policliniques, 1887-1888, pp. 563-566. Delahaye: Paris (1888)

44 CONSTAS, C.: The effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on parkinsonian tremor. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 25, 116-121 (1962)

45 COOPER, I.S.: Heredofamilial tremor. Abolition by chemothalamectomy. Arch. Neurol. 7, 129-131 (1962)

46 COOPER, J.D., HALLIDAY, A.M., REDFEARN, J.W.T.: Apparatus for the study of human tremor and stretch reflexes. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 9, 546-550 (1957)

47 COWELL, T.K., MARSDEN, C.D., OWEN, D.A.L.: Objective measurement of parkinsonian tremor. Lancet 1965 II, 1278-1279

48 COX, B., POTKONJAK, D.: Effects of drugs on tremor and increase in brain acetylcholine produced by Oxotremorine in the rat. Brit. J. Pharmacol. 38, 171-180 (1970)

49 CRITCHLEY, E.: Clinical manifestation of essential tremor. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35, 365-372 (1972)

50 CRITCHLEY, M., GREENFIELD, J.G.: Olivo-ponto-cerebellar atrophy. Brain 71, 343-364 (1948)

51 CRITCHLEY, M.: Observations on essential (heredofamilial) tremor. Brain 72, 113-139 (1949)

52 CRITCHLEY, M.: Neurologic changes in the aged.
Journal of Chronic Diseases 3, 459-477 (1956)

53 DALBY, M.A.: Effect of tetrabenazine on extra-pyramidal movement disorders.
Brit. med. J. 1969 II, 422-423

54 DANA, C.L.: Hereditary tremor, a hitherto undescribed form of motor neurosis.
Am. J. Med. Sci. 94, 386-393 (1887)

55 DAVIS, C.H., KUNKLE, E.C.: Benign essential tremor.
Arch. Int. Med. 97, 808-816 (1951)

56 DIERSSEN, G., LORENC, M., SPITALERI, R.M.:
A new method for graphic study of human movements.
Neurology (Minneap.) 11, 610-618 (1961)

57 DUPONT, E., HANSEN, H.J., DALBY, M.A.: Treatment of benign essential tremor with propranolol.
Acta Neurol. Scandinav. 49, 75-84 (1973)

58 EAKINS, K.E., KATZ, R.L.: The action of succinyl-cholin on the tension of extra-ocular muscle.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 26, 205-211 (1966)

59 EDERLE, W.: In: Klinik der Gegenwart, Bd. X,
S. 405-411, München: Urban und Schwarzenberg 1960

60 VON EGIDY, H.: Was ist gesichert in der Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern ?
Internist 13, 481-484 (1972)

61 EVERETT, G.M., BLOCKUS, L.E., SHEPPERD, I.M.:
Tremor induced by tremorine and its antagonism by anti-Parkinson drugs.
Science. 124, 79 (1956)

62 FEJER, A.G.: Adrenergic receptors.
Lancet 1966 II, 750

63 FITZGERALD, J.D.: Propranolol induced depression
Brit. med. J. 1967 II, 372-373

64 FLATAU, G.: Über hereditären essentiellen Tremor.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 44, 306-340 (1908)

65 FLORU, L.: Klinische Behandlungsversuche des lithiumbedingten Tremors durch einen Beta-Rezeptoren-Antagonisten (Propranolol).
International Pharmacopsychiatry 6, 197 (1971)

66 FOLEY, T.H., MARSDEN, C.D., OWEN, D.A.L.: Evidence for a direct peripheral effect of adrenaline on physiological tremor in man.
J. Physiol. (Lond.) 189, 65 P (1967)

67 FORD, F.R.: Diseases of the nervous system in infancy, childhood, and adolescence, S. 296.
Springfield, III.: Thomas 1966

68 FOSTER, J.B., LONGLEY, B.P., STEWART-WYNNE, E.G.:
Propranolol in essential tremor.
Lancet 1973 I, 1455

69 FRIEDLANDER, W.J.: Characteristics of postural tremor in normal and various abnormal states.
Neurology (Minneap.) 6, 716-723 (1956)

70 GAY, L.N., LONG, J.W.: Clinical evaluation of isopropylepinephrine in management of bronchial asthma.
J. Amer. med. Ass. 139, 452-457 (1949)

71 GEBHARDT, W., REINDELL, H., KÖNIG, K., BÜCHNER, CHR.: Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser Beta-Rezeptoren-Blockade.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 31, 99-107 (1965)

72 GEREB, G.: Arbeitsphysiologische Untersuchung bei Anwendung eines Reaktionszeit-Tremormeterverfahrens.
Int. Z. angew. Physiol. 18, 445-451 (1961)

73 GIESEN, H.K., ILLIG, H.: Tremor nach Gabe eines neuen Betarezeptorenstimulators.
Med. Klin. 67, 1045-1047 (1972)

74 GILLIGAN, B.: Propranolol in essential tremor.
Lancet 1972 II, 980

75 GILLIGAN, B., VEALE, J.L., WODAK, J.: Propranolol in the treatment of tremor.
Med. J. Aust. 1, 320-322 (1972)

76 GRAHAM, J.D.P.: Static tremor in anxiety states.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 8, 57-60 (1945)

77 GRANA, E., SOSSI, D., Zitiert bei: SINGH, K.P., BHANDARI, D.S., MAHAWAR, M.M.: Effects of propranolol (a beta adrenergic blocking agent) on some central nervous system parameters.
Indian. J. Med. Res. 59, 786-794 (1971)

78 GRANVILLE-GROSSMANN, K.L., TURNER, P.: The effect of propranolol on anxiety.
Lancet 1966 I, 788-790

79 GROSCH, H.: Ein kasuistischer Beitrag zum essentiellen Tremor.
Nervenarzt 19, 190-191 (1948)

80 GROSSMANN, W., ROBIN, N.J., JOHNSON, L.W., BROOKS, H., SELENKOW, H.A., DEXTER, L.: Effects of beta-blockade on the peripheral manifestations of thyreotoxicosis.
Ann. intern. Med. 74, 875-879 (1971)

81 HALLERVORDEN, J.: In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII/1, S. 917-919. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957

82 HALLIDAY, A.M., REDFEARN, J.W.T.: An analysis of the frequencies of finger tremor in healthy subjects.
J. Physiol. (Lond.) 134, 600-611 (1956)

83 HALLIDAY, A.M., REDFEARN, J.W.T.: Finger tremor in tabetic patients and its bearing on the mechanism producing the rhythm of physiological tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 21, 101-108 (1958)

84 HASSLER, R.: Zur pathologischen Anatomie des senilen und des parkinsonistischen Tremors.
J. Psychol. Neurol. (Lpz.) 49, 193-230 (1939)

85 HASSLER, R.: In: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. V/3, S. 857-865. Berlin 1953

86 HERRING, A.B.: Action of Pronethalol in parkinsonian Tremor. Lancet 1964/II, 892

87 HERSKOVITS, E., BLACKWOOD, W.: Essential (familial, hereditary) tremor: a case report. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32, 509-511 (1969)

88 HINSHELWOOD, R.D.: Hallucinations and propranolol. Brit. med. J. 1969 II, 445

89 HOEFER, P.F.A., PUTNAM, T.J.: Action potentials of muscles in rigidity and tremor. Arch. Neurol. Psychiat. 43, 704-725 (1940)

90 HOEHN, M.M., YAHR, M.D.: Parkinsonism: onset, progression, and mortality. Neurology (Minneap.) 17, 427-442 (1967)

91 HOLMES, G.: The cerebellum of man. Brain 62, 1-30 (1939)

92 JACKSON, R., CRAWFORD, C., PEEL, J.S.: Oxprenolol in Parkinson's disease. N. Z. med. J. 74, 246-247 (1971)

93 JACOBI, H.: Hemmung des Tremors durch beta-adrenolytisch wirksame Substanzen. Naturwissenschaften 54, 94 (1967)

94 JAGER, B.V., KING, T.: Hereditary tremor. Arch. Int. Med. 95, 788-793 (1955)

95 JASPER, H.H., ANDREWS, H.L.: Brain potentials and voluntary muscle activity in man. J. Neurophysiol. 1, 87-100 (1938)

96 JENKINSON, D.H.: Classification and properties of peripheral adrenergic receptors. Br. med. Bull. 29, 142-147 (1973)

97 JENKNER, F.L., WARD, A.: Bulbar reticular formation and tremor. Arch. Neurol. Psychiat. 70, 489-502 (1953)

98 JUNG, R.: Physiologische Untersuchungen über den Parkinsontremor und andere Zitterformen beim Menschen. Z. ges. Neurol. Psychiat. 173, 263-332 (1941)

99 KEHRER, F.: Über das erbliche Zittern und die Bedeutung von Langlebigkeit, Kinderreichtum und Zwillingsgeburten in Sippen mit heredodegenerativen Nervenleiden. Dtsch. Z. Nervenheilk. 114, 165-208 (1930)

100 KEHRER, H.E.: Über hereditären essentiellen Tremor mit Hirnatrophie Arch. Psychiat. Nervenkr. 207, 6-22 (1967)

101 KETTERINGS, K., KORTEN, J.J.: Psychologische und klinisch-neurologische Betrachtungen über einige Fälle von essentiellem Tremor Nervenarzt 44, 19-25 (1973)

102 KIRK, L., BAASTRUP, P.C., SCHOU, M.:
Propranolol and lithium-induced tremor.
Lancet 1972/I, 839

103 KIRK, L., BAASTRUP, P.C., SCHOU, M.:
Propranololbehandlung bei Lithiumtremor
Nervenarzt 44, 657-658 (1973)

104 KISSEL, P., TRIDON, P., MASINGUE, M., ANDRE, J.M.: Association L-dopa-propranolol et tremblement parkinsonien.
La nouvelle Presse médicale 1, 1943 (1972)

105 KREISS, PH.: Über hereditären Tremor.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 44, 111-123 (1912)

106 LADER, M.H., TYRER, P.J.: Central and peripheral effects of propranolol and sotalol in normal human subjects.
Brit. J. Pharmacol. 45, 557-579 (1972)

107 LAITINEN, L.: Stereotaxic treatment of hereditary tremor.
Acta Neurol. Scandinav. 41, 74-79 (1965)

108 LANGE, J.W., SCHWAB, R.S., PETERSON, E.A.:
Action tremor and the cogwheel phenomenon in Parkinson's disease.
Brain 86, 95-110 (1963)

109 LARSSON, T., SJÖGREN, T.: Essential tremor. A clinical and genetic population study.
Acta Psychiat. Neurol. Scand. (Supp. 144) 36, 1-176 (1960)

110 LAVY, S., STERN, S.: Bradycardic effect of propranolol administered into the central nervous system.
Arch. int. Pharmacodyn. 184, 257-266 (1970)

111 LESLIE, G.B., HAYMAN, D.G., IRESON, J.D., SMITH, S.: The effects of some beta adrenergic blocking agents on the central and peripheral actions of tremorine and oxotremorine.
Arch. int. Pharmacodyn. 197, 108-111 (1972)

112 LESZKOVSKY, G., TARDOS, L.: Some effects of propranolol on the central nervous system.
J. Pharm. Pharmacol. 17, 518-520 (1965)

113 LILLEHEIL, G., ROED, A.: Antitetanic effect of propranolol on mammalian motor-nerve and skeletal muscle, and combined action of propranolol and neostigmine on the neuromuscular transmission.
Arch. int. Pharmacodyn. 194, 129-140 (1971)

114 LINQUIST, T.: Finger tremor and the alpha-waves of the electroencephalogram.
Acta med. scand. 108, 580-585 (1941)

115 LIPPOLD, O.C.J., REDFEARN, J.W.T., VUCO, J.: The rythmical activity of groups of motor units in the voluntary contraction of muscle.
J. Physiol. (Lond.) 137, 473-487 (1957)

116 LIPPOLD, O.C.J.; REDFEARN, J.W.T., VUCO, J.
J. Physiol. (Lond.) 140, 498 (1958)

117 LIPPOLD, O.C.J., REDFEARN, J.W.T., VUCO, J.: The frequency analysis of tremor in normal and thyreotoxic subjects.
Clin. Sci. 18, 587-595 (1959)

118 LIPPOLD, O.C.J.: Oscillation in the stretch reflex arc and the origin of the rhythmical 8-12 c/s component of physiological tremor.
J. Physiol. (Lond.) 206, 359-382 (1970)

119 LYDTIN, H.: Beta-Rezeptorenblocker.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 30, 96-158 (1970)

120 LYDTIN, H.: Behandlung der coronaren Herzkrankheit mit Beta-Rezeptorenblockern.
Internist 13, 373-379 (1972)

121 MAGEE, K.R.: Essential tremor. Diagnosis and treatment.
Clin. Med. 72, 33-41 (1965)

122 MARCELLE, R., BOTTIN, R., JUCHMES, R., LECOMTE, J.: Reactions broncho-motrices de l'homme sain après blocage des recepteurs beta-adrenergiques.
Acta allerg. (kbh.) 23, 11-17 (1968)

123 MARSDEN, C.D., OWEN, D.A.L.: The effect of adrenaline on physiological tremor in man.
J. Physiol. (Lond.) 188, 40 P (1966)

124 MARSDEN, C.D., FOLEY, T.H., OWEN, D.A., MC ALLISTER, R.G.: Peripheral beta-adrenergic receptors concerned with tremor.
Clin. Sci. 33, 53-65 (1967)

125 MARSDEN, C.D., MEADOWS, J.C., LANGE, G.W., WATSON, R.S.: Effect of deafferentation on human physiological tremor.
Lancet 1967 II, 700-702

126 MARSDEN, C.D., OWEN, D.A.L.: Mechanisms underlying emotional variation in parkinsonian tremor.
Neurology (Minneap.) 17, 711-715 (1967)

127 MARSDEN, C.D., GIMLETTE, T.M.D., MC ALLISTER, R.G., OWEN, D.A.L., MILLER, T.N.: Effect of beta-adrenergic blockade on finger tremor and achilles reflex time in anxious and thyrotoxic patients.
Acta endocr. 57, 353-362 (1968)

128 MARSDEN, C.D., MEADOWS, J.C., LANGE, G.W., WATSON, R.S.: The role of the ballistocardiographic impulse in the genesis of physiological tremor.
Brain 92, 647-662 (1969)

129 MARSDEN, C.D., MEADOWS, J.C., LOWE, L.D.: The influence of noradrenaline, tyramine, and activation of sympathetic nerves on physiological tremor in man.
Clin. Sci. 37, 243-252 (1969)

130 MARSHALL, J., WALSH, E.G.: Physiological tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 19, 260-267 (1956)

131 MARSHALL, J.: Physiological tremor in children.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 22, 33-35 (1959)

132 MARSHALL, J.: The effect of ageing upon physiological tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 24, 14-17 (1961)

133 MARSHALL, J.: Observations on essential tremor
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 25, 122-125 (1962)

134 MARSHALL, J., SCHNIEDEN, H.: Effect of adrenaline, noradrenaline, atropine, and nicotine on some types of human tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29, 214-218 (1966)

135 MARSHALL, J.: Tremor, In: Handbook of Clinical Neurology, 6, S. 809-825, Hrsg. VINKEN, P.J. und BRUYN, G.W. Amsterdam: North-Holland Publishing Company 1968

136 MASUOKA, D., HANSSON, E.: Autoradiographic distribution studies of adrenergic blocking agents.
Acta pharmacol. 25, 447-455 (1967)

137 MINOR, L.: Das erhebliche Zittern. In: Handbuch der Neurologie, Bd. XVI, S. 974-1005. Berlin: Springer 1936

138 MORALES-AGUILERA, A., VAUGHAN-WILLIAMS, E.W.: The effects on cardiac muscle of beta-receptor antagonists in relation to their activity as local anaesthetics.
Brit. J. Pharmacol. 24, 332-338 (1965)

139 MORGAN, M.H., HEWER, R.L., COOPER, R.: A method of recording and analysing intention tremor.
Brain 95, 573-578 (1972)

140 MORGAN, M.H., HEWER, R.L., COOPER, R.: Effect of the beta adrenergic blocking agent propranolol on essential tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 36, 618-624 (1973)

141 MORRIS, C.E., PRANGE, A.J., HALL, C.D., WEIS, E.A.: Inefficacy of tryptophan/pyridoxine in essential tremor.
Lancet 1971 II, 165-166

142 MURMANN, W., ALMIRANTE, L., SACCANI-GUELFI, N.: Central nervous system effects of four beta-adrenergic receptor blocking agents.
J. Pharm. Pharmacol. 18, 317-318 (1966)

143 MURRAY, T.J.: Treatment of essential tremor with propranolol.
Can. Med. Ass. J. 107, 984-986 (1972)

144 MYLLE, G., VAN BOGAERT, L.: Etudes anatomo-cliniques de syndromes hypercinetiques complexes.
Mschr. Psychiat. Neurol. 103, 28-43 (1940)

145 MYLLE, G., VAN BOGAERT, L.: Du tremblement essential non familial.
Mschr. Psychiatr. Neurol. 115, 80-90 (1948)

146 NATU, M.V., DEEPAK BOSE, GANDHI, J.S., SETH, C.B.: Anticonvulsant action of some beta-adrenergic receptor blocking agents.
Curr. Sci. 37, 529 (1968)

147 NILSSON, B.Y., SILVERSKIÖLD, B.P.: Electromyographic recordings of the slow leg tremor in chronic alcoholics.
Acta neurol. scand. 49, 227-232 (1973)

148 NORDENFELT, O.: Orthostatic ECG changes and the adrenergic beta-receptor blocking agent propranolol (INDERAL).
Acta med. scand. 178, 393-401 (1965)

149 OWEN, D.A.L., MARSDEN, C.D.: Effect of adrenergic beta-blockade on parkinsonian tremor.
Lancet 1965 II, 1259-1262

150 PAKKENBERG, H.: Propranolol in essential tremor
Lancet 1972 I, 633

151 PELNAR, J.: Das Zittern.
Berlin: Springer 1913

152 POOLE, E.W., TAYLOR, J.M., SOWERBY, J.E., POOLE, B.G.: Relationship between the frequencies of EEG and tremor rhythms in health and disease; preliminary results from an assessment of finger tremor in routine EEG examinations.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 21, 617-618 (1966)

153 RABE, W., ARFKEN, E.: Über monosymptomatischen Tremor.
Nervenarzt 40, 372-379 (1969)

154 RABKIN, R., LEVIN, N.W., STABLES, D.E., SUZMAN, M.M.: The prophylactic value of propranolol in angina pectoris.
Amer. J. Cardiol. 18, 370-383 (1966)

155 RAJPUT, A.H.: Propranolol in essential tremor (letter).
Lancet 1972 I, 1117

156 RANDALL, J.E., METZGER, J.M.: Variance as a measure of tremor amplitude.
J. appl. Physiol. 18, 440-441 (1963)

157 RANDALL, J.E., STILES, R.N.: Power spectral analysis of finger acceleration tremor.
J. Appl. Psychol. 19, 357-360 (1964)

157 REDFEARN, J.W.T.: Frequency analysis of physiological and neurotic tremors.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 20, 302-313 (1957)

159 RESTAK, R., O'REILLY, S.: Heredofamilial tremor (A case study).
Med. Ann. D.C. 40/4, 243-245 (1971)

160 RIEBOLD, G.: Über die Behandlung des familiären Tremors, der multiplen Sklerose und der Paralysis agitans mit Radix belladonnae Teep.
Münch. med. Wschr. 87, 1183-1184 (1940)

161 RIECHERT, T., RICHTER,D.: Operative Behandlung des Tremors der multiplen Sklerose und des essentiellen Tremors.
Münch. med. Wschr. 114, 2025-2028 (1972)

162 ROHRACHER, H.: Permanente rhythmische Mikrobewegungen des Warmblüter-Organismus (Mikrovibration).
Naturwissenschaften 7, 145-150 (1962)

163 RUSHWORTH, G., WILLISON, R.: A method of recording small movements.
Lancet 1960 I, 632-633

164 SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
Berlin-Heidelberg-New-York: Springer 1972

165 SÄLZER, M.: Methodenvergleich verschiedener Tremoraufnehmer.
Int. Z. angew. Physiol. 30, 292-301 (1972)

166 SCHADE, H.: Vererbungsfragen bei einer Familie mit essentiellem hereditären Tremor.
Z. menschl. Vererb. Konstit.-Lehre 33, 355-364 (1956)

167 SCHRADER, A.: In "Klinik der Gegenwart", Bd. IV
München: Urban u. Schwarzenberg 1957

168 SCOPA, J., LONGLEY, B.P., FOSTER, J.B.: Beta-adrenergic blockers in benign essential tremor.
Current Therapeutic Research 15, 48-51 (1973)

169 SEVITT, J.: The effect of adrenergic beta-receptor blocking drugs on tremor.
Practitioner 207, 677-678 (1971)

170 SHEE, J.C.: Propranolol in essential tremor (letter).
Lancet 1972 I, 1117

171 SIGWALD, J., RAVERDY, P.:
Acta neurol. belg. 67, 301-331 (1967)

172 SINGH, K.P., BHANDARI, D.S., MAHAWAR, M.M.:
Effects of propranolol (a beta-adrenergic blocking agent) on some central nervous system parameters.
Indian. J. Med. Res. 59, 786-794 (1971)

173 SINHA, J.N., SRIMAL, R.L., JAJU, B.P., BHARGAVA, K.P.: Central muscle relaxant activity of some beta-adrenergic blocking agents.
Indian. J. Physiol. Pharmacol. 10, 20 (1966)

174 SINHA, J.N., JAJU, B.P., MISRA, U.C., TEWARI, J.N., SRIMAL, R.C.: Clinical efficacy of propranolol as a local anaesthetic.
Brit. J. Anaesth. 39, 887-890 (1967)

175 SINHA, J.N., SRIMAL, R.C., JAJU, B.P., BHARGAVA, K.P.: On the central muscle relaxant activity of D.C.I., nethalide and propranolol.
Arch. int. Pharmacodyn. 165, 160-166 (1967)

176 STEINBRECHER, W.: Über eine Methode der Objektivierung von Tremorerscheinungen und deren therapeutischer Beeinflußbarkeit.
Med. Welt 24, 237-240 (1973)

177 STERN, P., BASAGIC, E., BULJUBASIC, S.: Über die Wirkung der beta-adrenolytisch wirkenden Substanzen auf den experimentellen statischen Tremor.
Wien. klin. Wschr. 81, 113 (1969)

178 STJARNE, L., LISHAJKO, F.: Drug-induced inhibition of noradrenaline synthesis in vitro in bovine splenic nerve tissue.
Brit. J. Pharmacol. 27, 398-404 (1966)

179 STRANG, R.R.: Clinical trial with a beta-receptor antagonist (Propranolol) in parkinsonism.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28, 404-406 (1965)

180 VON STRÜMPELL, A.: in "Handbuch der speciellen Therapie innerer Krankheiten". Bd. V., S. 463
Jena: Fischer 1896

181 STUART, D.G., ELDRED, E., WILD, W.O.: Comparisons between the physiological shivering and parkinsonian tremors.
J. appl. Physiol. 21, 1918-1924 (1966)

182 STUTTE, H.: Zur Nosologie monosymptomatischer Zitterformen.
Dtsch. med. Wschr. 73, 15-17 (1948)

182a SWEET, R.D., BLUMBERG, J., LEE, J.E., MC DOWELL, F.H.: Propranolol treatment of essential tremor.
Neurology (Minneap.) 24, 64-67 (1974)

183 TABARY, J.C., TARDIEU, C., TARDIEU, G.: Le tremblement postural chez le sujet normal. Etude du maintien de la position.
J. Physiol. (Paris) 57, 313-324 (1965)

184 TATARENKO, N.: Zur Frage der heredodegenerativen Schizophrenie (Fälle von Komb. von Schizophrenie mit Tremor essentialis hereditarius).
Mschr. Neurol. Psychiat. Nervenkr. 77, 364-371 (1930)

185 THOMPSON, M.K.: Effect of oxprenolol on parkinsonian tremor.
Lancet 1972 II, 388

186 TURNER, P., GRANVILLE-GROSSMANN, K.L., SMART, J.V.: Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of thyreotoxicosis and anxiety states.
Lancet 1965 II, 1316-1318 (1965)

187 USUBIAGA, J.E.: Neuromuscular effects of beta-adrenergic blockers and their interaction with skeletal muscle relaxants.
Anaesthesiology 29, 484-492 (1968)

188 VAS, C.J.: Propranolol in parkinsonian tremor.
Lancet 1966 II, 182

189 WAAL, H.J.: Propranolol induced depression.
Brit. med. J. 1967 II, 50

190 WACHS, H., BOSHES, B.: Tremor studies in normals and in Parkinsonism.
Arch. Neurol. (Chic.) 4, 66-82 (1961)

191 WACHS, H.: Studies of physiologic tremor in the dog.
Neurology (Minneap.) 14, 50-61 (1964)

192 WAGMAN, I.H.: Reflex time during growth considered in relation to internodal length and conduction velocity.
J. Neurophysiol. 17, 66 (1954)

193 WEBER, R.B., REINMUTH, O.M.: The treatment of migraine with propranolol.
Neurology (Minneap.) 22, 366-369 (1972)

194 WERTHEIMER, P., BOURRET, J., LAPRAZ, C.L.:
Rev. neurol. 102, 481-486 (1960)

195 WIDEROE, T.E., VIGANDER, T.: Propranolol (Inderal R) in the treatment of migraine.
Vortrag: Fourth annual meeting of the Scandinavian migraine society, Helsinki, 13.-14. October 1972.

196 WINKLER, G.F., YOUNG, R.R.: The control of essential tremor by propranolol.
Trans. Am. Neurol. Assoc. 96, 66-68 (1972)

197 WISLICKI, L., ROSENBLUM, I.: Effects of propranolol on the action of neuromuscular blocking drugs.
Brit. J. Anaesth. 39, 939-942 (1967)

198 WYCIS, H.T., SPIEGEL, E.A., SZEKELY, E.G.:
Effect of deafferentation of an arm upon the tremor of the opposite arm.
Confin. Neurol. (Basel) 31/1,2, 73-78

199 WYKES, P.: The treatment of angina pectoris with coexistent migraine.
Practitioner 200, 702-704 (1968)

200 YAP, C.B., BOSHES, B.: The frequency and pattern of normal tremor.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 22, 197-203 (1967)

Für die Stellung des Themas, viele freundliche Hinweise sowie die kritische Durchsicht der Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. med. R. Schiffter sehr zu Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Schliack, der mir an seiner Klinik alle Möglichkeiten zur Durchführung der Arbeit bot.

Herrn G. Erbherr von der Technischen Abteilung am Klinikum Steglitz gilt besonderer Dank für die Anfertigung des piezoelektrischen Tremoraufnehmers sowie für die gegebenen technischen Ratschläge.

Die Firma ICI - Rheinpharma stellte das Propranolol und die entsprechenden Placebo-Tabletten zur Verfügung, wofür an dieser Stelle gedankt wird.

Lebenslauf

Am 2. Dezember 1945 wurde ich, Martin Hugo Sinn, als Sohn des Ingenieurs Fritz Hugo Sinn und seiner Ehefrau Elfrieda, geb. Pflug, in Graslitz geboren. Im Jahre 1946 kehrten meine Eltern mit mir nach Berlin zurück. Hier besuchte ich die Grundschule und ab 1958 das Lessing-Gymnasium, wo ich im März 1965 die Reifeprüfung bestand. Mit dem Sommersemester 1965 begann ich, an der Freien Universität Berlin Medizin zu studieren. Im März 1966 legte ich das Vorphysikum und im März 1968 das Physikum ab. Im September 1971 bestand ich an der Freien Universität Berlin das medizinische Staatsexamen. Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Kinderkrankenhauses Wedding und am Klinikum Steglitz, wo ich an der Neurologischen Klinik und Poliklinik sowie der Medizinischen Klinik arbeitete. Im Februar 1973 erhielt ich die Approbation als Arzt. Zur Zeit bin ich als wissenschaftlicher Assistent an der Neurologischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz tätig. Ich habe die Absicht, mich zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie weiterzubilden.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3 12 88 85 - 3 13 81 98